

CONTRIBUTION
A
l'immunité antituberculeuse

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier

Le 19 Mars 1936

PAR

Mlle P. ROUBERT

Docteur en Médecine

Diplômée d'Hygiène

Diplômée de Sérologie de la Faculté de Médecine de Paris

Aide au Laboratoire de Microbiologie à la Faculté de Pharmacie

Pour obtenir le Diplôme de Docteur de l'Université de Montpellier (Mention Pharmacie)

JURY : { MM. HOLLANDE, Professeur, *Président*.
VIRES, Prof. à la Fac. de Médecine } *Assesseurs.*
ASTRUC, *Doyen*. }

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ
(Pierre-Rouge)

1936

CONTRIBUTION

A

l'immunité antituberculeuse

CONTRIBUTION
A
l'immunité antituberculeuse

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier

Le Mars 1936

PAR

Mlle P. ROUBERT

Docteur en Médecine
Diplômée d'Hygiène

Diplômée de Sérologie de la Faculté de Médecine de Paris
Aide au Laboratoire de Microbiologie à la Faculté de Pharmacie

Pour obtenir le Diplôme de Docteur de l'Université de Montpellier (Mention Pharmacie)

JURY : { MM. HOLLANDE, Professeur, *Président*.
VIRES, Prof. à la Fac. de Médecine
ASTRUC, *Doyen*. } *Assesseurs.*

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ
(Pierre-Rouge)

1936

Faculté de Pharmacie de Montpellier

MM.

ADMINISTRATION

A. ASTRUC (O. ✱ I. P. ☼)	Doyen.
A. JUILLET (I. P. ☼)	Assesseur.
LEBLAYE (A. ☼)	Secrétaire.

MM.

PROFESSEURS

A. ASTRUC (O. ✱, I. P. ☼)	<i>Pharm. galénique et industrielle.</i>
C. HOLLANDE (I. P. ☼)	<i>Zoologie et microbiologie.</i>
A. JUILLET (I. P. ☼)	<i>Botanique et matière médicale.</i>
A. FAUCON (O. ✱, I. P. ☼, ☼, C. ✱, G. O. ✱)	<i>Pharmacie chimique.</i>
E. CANALS (I. P. ☼)	<i>Physique.</i>
M. MOUSSERON	<i>Chimie organique.</i>
P. JAULMES, Chargé du Cours	<i>Analyse et Toxicologie.</i>
E. CANALS (I. P. ☼) Chargé du Cours	<i>Chimie minérale.</i>



DOYEN HONORAIRE

M. G. MASSOL (✱, I. P. ☼)

M.

PROFESSEUR HONORAIRE

F. JADIN (O. ✱, I. P. ☼), Doyen hon. de la Faculté de Pharm. de Strasbourg.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES ET AUXILIAIRES

MM.

A. ASTRUC (O. ✱, I. P. ☼)	<i>Hydrologie.</i>
C. HOLLANDE (I. P. ☼)	<i>Zoologie.</i>
A. JUILLET (I. P. ☼)	<i>Botanique.</i>
A. FAUCON (O. ✱, I. P. ☼, ☼, C. ✱, G. O. ✱)	<i>Fonctions en chimie organique.</i>
M. MOUSSERON	<i>Chimie biologique.</i>
P. JAULMES	<i>Toxicologie.</i>
MOYE, Doyen hon. Fac. de Droit (✱, I. P. ☼)	<i>Législation pharmaceutique.</i>

AGRÉGÉ

M. P. CASTEL chargé d'Agrégation

MM.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

L. FARRÉ (I. P. ☼)	<i>Chimie et Pharmacie.</i>
DAUBIAN DELISLE (✱, I. P. ☼)	<i>Physique.</i>
SUSPLUGAS	<i>Histoire naturelle.</i>

NOTA. — La Faculté de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*En témoignage d'affection
et de reconnaissance.*

A MA SŒUR

A TOUS MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR HOLLANDE,
Professeur à la Faculté de Pharmacie de Montpellier.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VIRES,
Professeur à la Faculté de Médecine de Montpellier,
Officier de la Légion d'Honneur.

A MONSIEUR LE DOYEN ASTRUC,
Professeur de Pharmacie galénique et industrielle
à la Faculté de Pharmacie de Montpellier,
Officier de la Légion d'Honneur,
Membre correspondant de l'Académie de Médecine.

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MONTPELLIER

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

AVANT-PROPOS

Avant d'exposer le résultat de nos recherches, portant sur deux années d'expérimentation dans le laboratoire de microbiologie, nous voudrions remercier tout d'abord notre maître, Monsieur le Professeur HOLLANDE. Quand nous sommes entrée dans son laboratoire, nous étions attirée par la bactériologie, mais nous en ignorions presque tout. Il n'a cessé de nous guider de sa science, de son expérience, il nous a initiée à sa technique si précise et si sûre. Son travail a été pour nous un exemple. Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur VIRES, de la Faculté de Médecine, nous fait encore aujourd'hui le très grand honneur de venir siéger au jury de notre thèse. C'est toujours avec admiration que nous penserons à ses leçons cliniques, avec une profonde et respectueuse gratitude que nous nous souviendrons de son accueil si bienveillant.

Auprès de Monsieur le Doyen ASTRUC, nous avons toujours trouvé le plus large et le plus bienveillant accueil. Nous sommes heureuse d'avoir l'occasion de l'assurer de notre très vive reconnaissance.

Nous devons beaucoup à Madame HOLLANDE, chef des Travaux Pratiques de Bactériologie. C'est auprès d'elle que dans les moments de doute, nous avons trouvé les encouragements et les réconforts nécessaires pour continuer des recherches arides et souvent décevantes. Nous l'en remercions ici bien amicalement.

Nous n'oublierons pas non plus Mademoiselle PENN, qui nous a guidée dans nos débuts au laboratoire.

Que tous nos Maîtres de la Faculté de Pharmacie, que tous nos Maîtres de la Faculté de Médecine, et tout spécialement Monsieur le Professeur CARRIEU, trouvent ici l'expression de notre profonde gratitude.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555203_0042

Contribution à l'immunité antituberculeuse

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

Le diagnostic clinique de la tuberculose reste toujours difficile et même quelquefois impossible. « Il n'y a pas de décision plus difficile à prendre, écrivait le professeur Sergent, que celle qui consiste à dire si une lésion pulmonaire chez un non cracheur de bacilles est tuberculeuse ou non, et surtout si elle est en évolution ou cicatricielle. »

Aussi pour suppléer au simple examen clinique, le laboratoire a été mis à contribution. De très nombreuses méthodes ont attiré et retenu avec plus ou moins de faveur l'attention des cliniciens :

- le précipito-diagnostic tenté par Jousset, Trizi, Vincent et Combes, Bonome, Porter ;
- le séro-diagnostic d'Arloing et Courmont ;
- la recherche du pouvoir opsonique des sérums de tuberculeux ;
- l'activation du venin de cobra par le sérum riche en lécithines des tuberculeux (professeur Calmette) ;
- la recherche du pouvoir alexique des sérums (Breton, Massol, Minet) ;
- la réaction de fixation du complément de Bordet-Gengou ;
- la réaction de Vernes.

Deux d'entre elles ont retenu particulièrement notre attention : ce sont la séro-agglutination et la réaction à la résorcine de Vernes. C'est à leur lumière que nous avons suivi la marche de la maladie chez nos lapins, et l'influence du traitement institué.

1) La réaction d'agglutination.

En 1889, Charin et Roger constatent le phénomène d'agglutination sur le pyocyanique mis en présence de son anti-sérum.

Metchnikoff en 1891, avec le pneumocoque, observe le même phénomène, et déjà en 1896 Widal et Sicard appliquent ce procédé pour le diagnostic de diverses maladies infectieuses et tout particulièrement de la fièvre typhoïde. Mais l'application à la tuberculose était rendue impossible du fait que les bacilles de Koch n'étaient pas émulsionnés au sérum physiologique mais au contraire agglomérés entre eux. Aussi la découverte en 1898 par S. Arloing et P. Courmont des cultures liquides homogènes de bacilles tuberculeux, permit-elle de réaliser un test d'agglutination.

Déjà en 1898, S. Arloing et P. Courmont disaient, dans une communication à l'Académie des Sciences : « La séro-agglutination peut fournir avec rapidité un élément d'information très important dans le diagnostic précoce de la tuberculose. Le phénomène a été presque constamment positif avec le sérum des tuberculeux dont les lésions étaient peu avancées. »

Les recherches se poursuivent ; en Allemagne Bendix ; en France, Ferret, Mongour et Buard (1899), modifient légèrement la technique première.

En 1899 Rothanel l'étudie chez des tuberculeux cachectiques, Clément l'applique à la tuberculose chirurgicale.

Buard en 1900, Descos en 1902 étudient la réaction chez l'enfant ; en 1903, Froment la recherche chez le vieillard.

La technique subit des variations : Romberg et Koch essaient une émulsion de bacilles de Koch desséchés et broyés (1901), Hawthorn en 1903 utilise pour la culture de l'eau salée peptonée, Wright et Douglas en 1904 réalisent l'émulsion dans de l'eau distillée additionnée d'acide phénique.

La valeur des résultats fournis par la réaction d'agglutination du bacille de Koch au contact du sérum des malades a été très discutée : pour Fraenkel (1900), Beck et Mme Rabinovitch (1900), de Nobile et Beyer, cette réaction est dénuée de toute valeur pratique, à cause de son inconstance et de son manque de spécificité. V. Grysez et Jot trouvent cette réaction positive dans 40,5 % des cas chez des sujets sains (1906).

Mais en 1933 Courmont affirme la grande valeur non seulement symptomatique mais également pronostique de la séro-agglutination, surtout dans les cas de pleurésie et de tuberculose chez les femmes enceintes.

2) La réaction de Vernes à la Résorcine.

En 1917, Vernes, dans une note à l'Académie des Sciences, écrit que « le sérum humain, en présence d'une suspension colloïdale d'hydrate ferrique, y détermine ou non un précipité suivant un rythme périodique qui diffère selon que le sérum est normal ou syphilitique. C'est à un moment de cette courbe périodique qu'on verra que la suspension colloïdale est moins stable avec le sérum syphilitique qu'avec le sérum normal. » Il est donc possible « de préparer une suspension fine à une stabilité déterminée, qui floclera avec une certaine dose de sérum syphilitique et ne floclera pas avec une même dose de sérum normal. »

A la suite de cet essai, Vernes étudie en avril 1918 une précipitation des sérums normaux ou syphilitiques à l'aide d'un colloïde *organique* : il choisit le Pérythnol (extrait alcoolique de muscles cardiaques de cheval) et il constate qu'il est possible de régler l'état d'une suspension colloïdale pour qu'elle floclure avec le sérum syphilitique et qu'elle ne floclure pas avec le sérum normal.

En décembre 1918, Vernes reprend l'étude des colloïdes minéraux et emploie le sulfocyanate ferrique qui lui donne des résultats rappelant ceux obtenus avec l'hydrate de fer colloïdal.

Les essais jusqu'alors n'avaient porté que sur les sérums syphilitiques.

Vernes, ayant mis des sérums de tuberculeux en présence de solutions colloïdales diverses, constata une flocculation. Pour chaque solution colloïdale employée, il a comparé la flocculation obtenue avec des sérums normaux, syphilitiques, cancéreux et tuberculeux. Il a ainsi éliminé toute une série de corps chimiques qui ne différenciaient pas suffisamment les sérums provenant de sujets bacillaires. C'est ainsi que l'alcool éthylique, le glycol, la mannite, l'inosite, des acides organiques tels que l'acide formique, l'acide acétique, l'acide benzoïque, ont été essayés sans succès. Parmi les phénols, la pyrocatechine, l'hydroquinone et le pyrogallol, ont été rejetés car ils noircissent rapidement à l'air. Le naphтол et l'acide salicylique ne produisent qu'une flocculation légère ; par contre, le phénol, la résorcine et la phloroglucine paraissent produire les meilleures différenciations. La Résorcine est préférée en raison de la commodité de son emploi.

Tous les auteurs ne sont pas d'accord sur la valeur des résultats fournis par la réaction de Vernes ; de très nombreuses publications ont été faites à ce sujet :

La réaction de Vernes a été étudiée chez les *sujets normaux*

par Gernez et Breton en 1928, qui trouvent toujours dans ce cas un indice optique supérieur à 30.

De nombreux auteurs ont recherché les variations de l'indice optique chez les *tuberculeux avérés* : Jacquot et Uffoltz (1926) trouvent 85 % de réactions positives chez de tels sujets ; Hinault et Pretet (1927) 80 % ; Breton (1928) 88 % ; Lévi-Valensi et Lonfrain (1934) 86 %.

Chez les *malades non tuberculeux*, au cours d'affections viscérales diverses, Griffon et Pretet en 1927 ont trouvé 9 % de résultats illégitimés ;

Breton (1928) 31,5 % ;

Gernez et Breton (1928), 9 % ;

Lévi-Valensi et Lonfrain (1934), 36 %.

Au cours des maladies infectieuses non tuberculeuses, la réaction de Vernes se montre supérieure à 30 dans :

89 % des cas pour Breton (1928) ;

96 % » » » Gerrap et Breton (1928) ;

100 % » » » Sirjean (1931) ;

46 % » » » Lévi-Valensi et Lonfrain (1934).

Aussi Vernes a-t-il soin de préciser souvent, et encore en 1935, que « l'élévation *éphémère* au-dessus de 30 révèle un sujet mal portant mais non tuberculeux. Sauf exception relativement rare (cancer du poumon, cachexie avancée) on distinguera toujours le caractère tuberculeux de l'élévation photométrique à ce qu'elle est persistante ».

La *spécificité* de la réaction de Vernes a été très discutée : Vernes, pratiquant systématiquement sa réaction chez un grand nombre de syphilitiques, a pu avec le temps établir la complète indépendance des deux réactions, excepté dans le cas unique d'un chancre au début (Vernes et Chauchard, 1926). Pour Prunell (1926), elle se produit aussi chez les cancéreux très avancés et dans les cas de septicémies graves. Goiffon et Pretet (1927) le signalent aussi dans des cas de méningite, et concluent de nombreuses observations que la séroflocculation par la résorcine ne paraît pas traduire une modification absolument spécifique de la tuberculose.

Pour un grand nombre d'auteurs (Jacquot et Uffoltz, Léger, Leullier, Tilmant), le *diagnostic précoce* de la tuberculose pulmonaire serait une des attributions majeures de la réaction à la résorcine et c'est dans ce cas surtout qu'elle montrerait son intérêt. Pour Lévi-Valensi et Lonfrain, Langeron et d'Hour, la trop grande sensibilité de la réaction ne permettrait de lui attribuer qu'une valeur de présomption.

Quant à la valeur de la réaction de Vernes dans le *pronostic* de la tuberculose, de nombreux auteurs : Vernes, Leullier, Léger, Paillard, Caussimon, Jousset, Tilmant, la considèrent comme

le « thermomètre de l'infection tuberculeuse » et Léger insiste sur les avantages de cette « tuberculométrie ». Pour Lévi-Valensi et Lonfrain au contraire, la réaction serait sans intérêt pour le pronostic de la tuberculose, de même que pour Martin, L. Bernard, Bonnet et Lamy.

La réaction de Vernes a été appliquée aussi à la conduite du traitement de la tuberculose par l'antigène méthylque (Léger et Martin), par l'allergine, les sels d'or, etc. Pour Jacquot et Uffoltz, elle apparaît comme le contrôle indispensable de tout essai de traitement spécifique de la tuberculose. Pour Lévi-Valensi et Lonfrain, elle paraît superflue ; Langeron et d'Hour constatent qu'au cours du pneumothorax thérapeutique elle se montre impuissante à déceler les bilatéralisations débutantes.

Au milieu de la très abondante publication médicale relative à la réaction de Vernes, nous ne relevons que deux essais d'emploi de cette réaction dans le diagnostic de la tuberculose du cobaye : en 1929 et 1930, Grysez et Breton, après avoir été amenés à fixer à 44 le chiffre maximum de l'indice optique du cobaye normal, ont constaté que chez le cobaye tuberculeux, le sang doit être prélevé en vue de la réaction vers le 8^e jour après l'inoculation.

Si l'indice est supérieur à 44, il y a présomption de tuberculose.

Si une deuxième réaction pratiquée le 30^e jour révèle un indice optique encore élevé, on sacrifiera le cobaye, sinon on pratiquera une troisième réaction le 60^e jour.

La réaction de Vernes ne peut donc objectiver précocement l'infection tuberculeuse du cobaye, et ceci lui enlève tout intérêt pratique.

En novembre 1934, Lévi-Valensi et Lonfrain montrent que l'indice optique résorciné du sérum de cobaye sain est chez un même animal éminemment variable — et d'autre part, dans un grand nombre de cas, la courbe de Vernes suivie chez un même cobaye avant et après sa tuberculisation ne montrait pas toujours d'élévation franche.

En conclusion, la réaction de Vernes se montre infidèle ou sans intérêt pour certains (Léon Bernard, Bonnet et Lamy, A. Martin, Alliand, Cantain, Lévi-Valensi et Lonfrain) ; pour d'autres, adjuvant parfois utile du diagnostic et du pronostic (Hinault et Pretet, Langeron et d'Hour). Mais la réaction de Vernes demeure pour le plus grand nombre des auteurs un stigmate sérologique des plus précieux en matière de phthisiologie.



MÉTHODES GÉNÉRALES

A) PRÉPARATION DES ÉMULSIONS MICROBIENNES VACCINALES

I. — Origine de la culture.

La culture utilisée provient d'une souche homogène de bacilles de Koch type humain envoyée par M. le professeur Arloing. Le 24 mars 1931, cette souche avait été repiquée sur le milieu de Sabouraud glycérimé, glucosé et additionné de 1/20^e de sérum de bœuf. Elle y donna des ramifications qui aboutirent à la formation de gamontes et peut-être d'œufs. De ces cultures naquirent des formes microbiennes représentant selon M. le professeur Hollande « le stade jeune » du bacille tuberculeux.

Au début, la souche fut entretenue par repiquages successifs tous les 3 à 5 jours sur le milieu de Sabouraud glycérimé à 5 % et glucosé à 1 %. Les bacilles, à ce stade, s'adaptèrent au milieu et s'y développèrent rapidement. — A partir du mois de février 1932 les repiquages purent se faire tous les 2 ou 3 jours.

II. — Préparation du milieu de Sabouraud.

glucosé à 1 % et glycérimé à 5 %.

Le milieu utilisé renferme :

Glucose	2 gr.
Peptone	2 gr.
Gélose	3 gr. 60
Glycérine	10 gr.
Eau de source	200 cm ³ .

On fait macérer la gélose 12 heures dans l'eau de source ; on ajoute alors le glucose, la peptone et la glycérine. Le tout est porté à 120°, à l'autoclave. — On filtre à chaud sur papier Chardin. — On répartit en tubes que l'on stérilise à 115° pendant 20 minutes ; — on a soin d'incliner ces tubes avant leur refroidissement.

III. — Préparation de l'émulsion microbienne vaccinale.

La concentration de l'émulsion microbienne est établie par comparaison avec l'opalescence d'un test microbien.

1. *Etablissement du test microbien.* — A partir d'une culture de 48 heures sur gélose Sabouraud glucosée à 1 % et glycélinée à 5 %, nous préparons une émulsion en eau carbonatée à 0 gr. 10⁰/₀₀ ; il faut avoir soin d'émulsionner très peu de bacilles à la fois, et de dissocier, longuement la charge du fil de platine sur la paroi du tube, immédiatement au-dessus du niveau du liquide. On roule ensuite très lentement entre les doigts le tube rebouché aseptiquement, et on obtient ainsi une émulsion très homogène, dépourvue de paquets microbiens.

On procède alors sur cette émulsion à la numération des bacilles suivant le procédé de M. Ch. Hollande et Mlle G. Crémieux : 1 cm³ d'émulsion microbienne est prélevé dans un tube à hémolyse, porté à l'autoclave à 120° pendant 25 minutes. Le microbe étant mort, on ajoute à l'émulsion 1 cm³ d'eau distillée contenant 11 gouttes d'une solution récente de Bleu de Nil Gùbbler à 0 gr. 50 % ; ajoutés avec une pipette Pasteur donnant XXXX gouttes au centimètre cube.

On laisse en contact 10 minutes ; on prélève une goutte de ce liquide et on la dépose dans la cuve de l'hématimètre de Malassez. — On n'a plus alors qu'à faire la numération des bacilles, fortement colorés en bleu.

Parfois le bleu de Nil donne un très fin précipité malgré tous les soins apportés à la préparation du matériel, trempé pendant 24 heures en eau acidulée, 24 heures en eau ordinaire, et enfin 24 heures en eau distillée.

Nous contrôlons, dans ce cas, le premier résultat à l'aide d'une deuxième numération au Lugol, obtenue en laissant l'émulsion microbienne demi-heure au contact de la solution de Lugol — les bacilles se détachent alors, réfringents, sur le fond jaune du champ microscopique.

Après avoir fait la moyenne des résultats obtenus dans les deux numérations, nous obtenons la concentration de l'émulsion-test.

2. — Notre test microbien étant établi, il nous a été facile de préparer des émulsions vaccinales de même concentration, en comparant leur opalescence avec celle du test, après dilution dans le sérum physiologique.

Ces émulsions vaccinales, préparées à partir d'une culture de 48 heures obtenue sur Sabouraud glucosé à 1 % et glyciné à 5 %, ont été effectuées en sérum physiologique à 9 °/100 stérile. — Elles ont été soumises aux mêmes soins de préparation que l'émulsion-test afin d'éviter les paquets microbiens.

B) INOCULATION DU BACILLE DE KOCH

Nos essais de traitement de la tuberculose expérimentale ont été effectués sur des lapins tuberculisés avec du bacille de Koch bovin virulent (souche Vallée fournie par l'Institut Pasteur de Paris) par voie intraveineuse, à la veine marginale de l'oreille.

Les cobayes ont été tuberculisés à l'aide du bacille de Koch humain virulent (souche Ratti) par voie sous-cutanée, à la face interne de la cuisse droite.

La préparation de l'émulsion microbienne destinée à la tuberculisation est la même dans les deux cas :

On place dans un tube de verre à parois épaisses une dizaine de perles de verre ; on stérilise en four Pasteur. A l'aide d'une solution stérile de carbonate de soude à 0 gr. 10 °/100 en eau distillée, on mouille ces perles de verre. Puis on dépose à leur contact, à l'aide du fil de platine, une ou plusieurs anses de bacilles de Koch prélevés directement sur une culture en pomme-de-terre glycinée âgée de 21 jours ; on agite alors fortement pour obtenir une homogénéisation de la culture. On ajoute ensuite, d'abord goutte à goutte, puis plus rapidement, 8 à 10 cm³ de la solution stérile de carbonate de soude, et on agite fortement à nouveau pour obtenir une émulsion bien homogène qu'on laisse déposer une demi-heure. A l'aide d'une pipette à boule on décante alors le liquide dans un tube à essais stérile, afin d'éliminer les gros paquets microbiens. Après 12 heures de repos à la glacière, on décante une deuxième fois, et on procède sur cette émulsion à la numération des bacilles suivant le procédé de coloration au bleu de Nil, de A.-Ch. Hollande et Mlle G. Crémieux. La numération à l'hématimètre étant faite, on n'a plus qu'à ramener l'émulsion-mère à la concentration voulue à l'aide de sérum physiologique stérile.

C) RECHERCHE DES ANTICORPS

Nous avons choisi le lapin comme animal de laboratoire en vue de la recherche des anticorps nés à la suite des injections de vaccin.

Le sang était prélevé chez l'animal par ponction de la veine marginale de l'oreille à l'aide d'une aiguille stérile. Recueilli dans un tube stérile, le sang était abandonné à la glacière (+ 6°) jusqu'au lendemain. — Le sérum ayant alors exsudé, nous le prélevons à la pipette et nous procédons à la recherche des anticorps formés chez l'animal :

Agglutinines,
Précipitines,
Sensibilisatrices.

I. — Recherche des Agglutinines.

TECHNIQUE

1. *Obtention du sérum.*

Nous avons choisi le lapin comme animal de laboratoire en vue de la recherche des Agglutinines nées à la suite des injections de vaccin. Le sang était prélevé chez l'animal par ponction de la veine marginale de l'oreille à l'aide d'une aiguille stérile. Recueilli dans un tube stérile, le sang était abandonné à la glacière (+ 6°) jusqu'au lendemain. Le sérum ayant alors exsudé, nous le prélevons à la pipette et nous procédons à la recherche des Agglutinines.

2. *Origine de la culture.*

Nous utilisons une culture homogène de bacilles de Koch, source Arloing, la même que celle qui nous a servie dans la préparation du vaccin.

3. *Préparation de l'émulsion microbienne destinée aux réactions d'Agglutination.*

L'émulsion microbienne est effectuée en sérum physiologique à 7 gr. 50^o/100 stérile à partir d'une culture de 3 jours obtenue sur le milieu de Sabouraud glucosé à 1 % et glyciné à 5 %.

Dans le sérum physiologique, les bacilles de Koch s'émulsionnent très facilement et l'émulsion reste stable pendant plusieurs jours, conditions essentielles pour l'agglutination.

La concentration de l'émulsion microbienne employée a été

fixée à 40 millions de bacilles par centimètre cube. Nous l'obtenons par comparaison avec un test d'opalescence, primitivement établi suivant la technique de coloration au bleu de Nil, établie en 1928 par A.-Ch. Hollande et Mlle G. Crémieux (numération à l'hématimètre).

4. *Technique de l'Agglutination.*

Nous avons utilisé la technique indiquée par A.-Ch. Hollande et Mlle J. Penn (compte rendu de la séance de la Société de Biologie du 24 juin 1933).

Dans une première série de tubes à hémolyse, nous préparons les dilutions successives et croissantes des sérums à examiner. Ces dilutions sont faites en eau physiologique stérile à 7 gr. 50 ^o/₁₀₀

de NaCl aux taux de $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{3}$ $\frac{1}{4}$ $\frac{1}{5}$ $\frac{1}{6}$ $\frac{1}{8}$ $\frac{1}{10}$ $\frac{1}{12}$ $\frac{1}{15}$

Dans une deuxième série de tubes à hémolyse, nous établissons la réaction en mettant dans le premier tube 0 cm³ 2 de sérum pur, dans le deuxième tube 0 cm³ 1 de sérum pur, et dans les suivants, 0 cm³ 1 des dilutions précédentes, — auxquels nous ajoutons respectivement à l'aide de pipettes graduées stériles, 0 cm³ 9 de l'émulsion microbienne. Nous obtenons ainsi comme dilutions définitives, les taux de :

$\frac{1}{5}$ $\frac{1}{10}$ $\frac{1}{20}$ $\frac{1}{30}$ $\frac{1}{40}$ $\frac{1}{50}$ $\frac{1}{60}$ $\frac{1}{80}$ $\frac{1}{100}$ $\frac{1}{120}$ et $\frac{1}{150}$

Cette dernière série de tubes, à laquelle nous avons adjoint un tube témoin du sérum à la plus forte dilution et un tube témoin de l'émulsion microbienne, est portée après agitation, à l'étuve à 37°. Les lectures des résultats sont effectuées simultanément à la sixième heure et à la vingt-quatrième heure.

5. *Annotation et interprétation des résultats.*

Pour une agglutination totale (le liquide étant totalement éclairci et les microbes complètement déposés au fond du tube), nous marquons + + + + + ;

si l'agglutination est presque totale, nous notons + + + + — ;

une agglutination de plus en plus faible est mentionnée par les signes respectifs :

+ + + — —
+ + — — —
+ — — — —

le signe — indique une agglutination nulle.

II. — Recherche des Sensibilisatrices.

Nous avons recherché les Sensibilisatrices par la méthode de déviation du complément en suivant la technique de Calmette-Massol, avec le bacille de Koch et avec l'antigène méthylique de Nègre et Bocquet.

La technique de Calmette et Massol emploie des doses fixes d'antigène et d'anticorps avec des doses variables d'alexine diluée au 1/15.

Nous avons tout d'abord procédé au titrage de l'alexine de cobaye diluée au 1/15 dans de l'eau physiologique, puis à la détermination du pouvoir empêchant du sérum de lapin inactivé par chauffage à 56° pendant une demi-heure ; le pouvoir empêchant de l'antigène a été ainsi déterminé.

L'antigène microbien utilisé est une émulsion d'une culture homogène de 48 heures de bacilles de Koch vivants, ayant cultivé sur le milieu de Sabouraud ; cette émulsion est effectuée en sérum physiologique à 7 gr. 50^o/100 de NaCl. Lors de la réaction, il importe de déterminer le pouvoir empêchant de cet antigène ; celui-ci est en général inexistant aux doses microbiennes employées (40 millions de bacilles au centimètre-cube).

Nous avons pratiqué la réaction de déviation de Calmette-Massol en tenant compte des indications fournies par les titrages précédents.

Parallèlement à cette réaction pratiquée avec l'antigène microbien, nous avons recherché les Sensibilisatrices avec l'antigène méthylique de Nègre et Bocquet ; nous avons eu soin, avant son emploi, de diluer cet antigène dans l'eau physiologique à 7 gr. 50^o/100 de NaCl. Cet antigène précipitant à froid, il faut le chauffer à 45° environ pour redissoudre le précipité avant d'effectuer la dilution hydro-alcoolique au 1/20^e.

III. — Recherche des Précipitines.

Cette recherche a été pratiquée uniquement sur le sérum des lapins traités avec le *FILTRAT-vaccin* (1) (I^{re} Partie).

La technique utilisée a été la suivante : ayant introduit dans un petit tube à hémolyse bien clair 1 cm³ du filtrat-vaccin, nous avons ajouté lentement à l'aide d'une pipette Pasteur, 1 cm³ environ du sérum de lapin, en ayant soin de faire arriver lentement le liquide à la partie supérieure du tube. Dans un

(1) Voir sa préparation, p. 27.

autre tube à hémolyse qui nous sert de tube-témoin, nous introduisons de même 1 cm³ environ d'eau physiologique à 7 gr. 50 ‰ de NaCl, et, avec les mêmes précautions, 1 cm³ environ du sérum du lapin considéré.

On examine sur fond noir, et on constate, au bout de deux heures environ, la formation d'un anneau à la surface de séparation des deux liquides, dans le cas où la réaction est positive. Le tube témoin ne doit pas présenter d'anneau.

IV. — Réaction de Vernes.

André Breton, dans son livre « Comparaison entre la réaction de fixation et le Vernes Résorcine dans le diagnostic et le pronostic des tuberculoses » et dans divers comptes rendus à la Société de Biologie, insiste sur la nécessité de quelques précautions précédant la réaction de Vernes.

1. Il faut pratiquer la séro-floculation sur des échantillons de sang prélevés au plus tard 24 heures auparavant, car le pouvoir floculant d'un sérum abandonné à la température du laboratoire varie d'un jour à l'autre. Cette variation se traduit le plus souvent par une baisse de la valeur de l'index optique (dans 90 % des cas) ; rarement (10 %) par une élévation de cette valeur.

2. Pour pratiquer une réaction, il faut suspendre auparavant, pendant quelques jours, toute médication. Des essais pratiqués chez l'homme avec de l'iode, du sulfate de quinine et de l'acide salicylique, ont amené dans 85 % des cas une augmentation de l'indice optique. Dans la pratique, André Breton indique un arrêt de toute médication 3 jours avant la réaction.

3. Les sérums à examiner doivent être parfaitement limpides, d'où la nécessité de les centrifuger soigneusement.

Nous nous sommes strictement conformée à ces indications.

On constate, en faisant flocculer des doses fixes de sérum de tuberculeux en présence de doses croissantes de solution de Résorcine, que la floculation est maxima lorsque le rapport sérum-résorcine se trouve au voisinage de 0,125, soit :

$$\text{volume du sérum} = 0,6$$

$$\text{volume d'une solution de résorcine à 1 gr. 25 \%} = 0,6.$$

La température du laboratoire (23° environ) paraît être la température optima.

On note la formation des flocculats dès son début au photomètre, puis 4 heures après. Pendant ce laps de temps, la flocu-

lation atteint son maximum. La différence des chiffres traduit l'importance du phénomène.

D'après Vernes, un indice optique inférieur à 15 traduirait un sérum normal. Pour un sérum suspect, l'indice optique varierait de 15 à 30, avec une probabilité croissante en faveur d'une lésion tuberculeuse à mesure que la floculation, par son chiffre, se rapproche de 30. Enfin, un chiffre supérieur à 30 indiquerait toujours une tuberculose sauf pour le cas d'un chancre syphilitique ; cette cause d'erreur est signalée par Vernes.

La technique de la réaction a été la suivante : dans un petit tube à hémolyse on met en présence :

- o cm³ 6 d'une solution de Résorcine à 1 gr. 25 % dans l'eau bidistillée ;
- o cm³ 6 du sérum à examiner.

Une première lecture est faite au photomètre immédiatement après la mise en contact des deux solutions (certaines floculations commençant immédiatement, il faut une lecture immédiate). Le tube est ensuite bouché avec un bouchon de caoutchouc et abandonné pendant 4 heures à la température du laboratoire ; on fera alors une deuxième lecture en introduisant le contenu du tube, après légère agitation, dans la cuve du photomètre. La différence entre les deux notations mesure le degré de floculation.

PREMIÈRE PARTIE

INTRODUCTION

En 1924, J. Auclair, dans une communication à l'Académie des Sciences, déclare être parvenu, à la suite de recherches sur la cause de l'immunité naturelle des oiseaux contre la tuberculose humaine, « à retirer de l'organisme du pigeon, de la poule, du canard, de l'oie et du dindon, une substance qui permet d'expliquer leur résistance à cette maladie ».

Le même auteur publie en 1927 dans la *Presse Médicale* un article sur la vaccination des cobayes contre la tuberculose humaine à l'aide d'extrait de pancréas de poule. Il maintient pendant 10 jours à la glacière à $+ 2^{\circ}$, trois tubes à essais contenant 10 cm^3 d'extrait de pancréas de poule en sérum physiologique à $7 \text{ gr. } 0/100$, dans lesquels on a fait tomber une goutte d'émulsion fine et légèrement louche de bacilles de Koch virulents d'origine humaine ; il injecte ensuite à 3 cobayes tout le contenu du tube. Un cobaye témoin est inoculé avec 9 cm^3 de sérum physiologique contenant une goutte de l'émulsion microbienne précédente. « 2 cobayes se montrent entièrement réfractaires à la tuberculose humaine, malgré l'injection d'une dose énorme de bacilles de Koch virulents, tandis que les témoins inoculés dans les mêmes conditions ont présenté dès le début et au cours de la maladie, une grosse réaction locale (ganglions). » — Auclair conclut à une modification *in vitro* du bacille de Koch, sous l'influence d'une substance contenue dans le pancréas de poule. Cette substance agirait sur certaines cellules du pancréas du cobaye, et « leur ferait subir les modifications qui les rendront aptes à détruire complètement le bacille de Koch, à sécréter en un mot la substance de l'immunité contre la tuberculose humaine ». — D'après Auclair, le vaccin antituberculeux est nécessairement une « substance mixte, formée pour une part d'éléments tirés du microbe, et pour l'autre, d'éléments empruntés à l'organisme animal ». — L'immunité de la tuberculose, nous dit l'auteur, « est liée à la fonction d'un organe, et en l'espèce, du pancréas ». Or les oiseaux présentent à la tuberculose une résistance telle « qu'on peut

inoculer à ces animaux des doses énormes de bacilles de Koch sans réussir à provoquer chez eux le développement de la tuberculose ». « Cette vaccination a pu se faire à une époque fort éloignée, et la seule trace qui en reste est précisément ce reliquat d'immunité transmis par l'hérédité. » Or, d'après Auclair, si la tuberculose ne vaccine pas, c'est seulement parce que, dans les conditions actuelles, « le bacille de Koch ne trouve pas dans l'organisme la substance dont il a besoin pour devenir immunisant. Mais si nous empruntons aux êtres qui en sont pourvus cette substance, que nous la fassions agir *in vitro* sur le même bacille et que nous injectons le produit qui en résulte, nous constatons que la vaccination s'effectue, et s'effectue régulièrement. »

En conclusion des expériences d'Auclair, il nous a paru que l'action du pancréas sur le bacille de Koch serait due peut-être uniquement à un clivage de l'albumine du bacille, d'où possibilité de digestion rapide par les Mono ou les Poly-Nucléaires — et par conséquent vaccination.

De ce fait, l'électivité du pancréas *d'oiseau*, et son explication par une vaccination ancestrale, nous ont paru assez mal fondées ; aussi, pour cliver les albumines du bacille de Koch, nous sommes-nous servie de la Pancréatine du Codex, et avons opéré successivement comme suit :

Nous avons tout d'abord fait des essais de digestion sur des colibacilles, puis sur des bacilles de Koch, au moyen de la Pancréatine seule ; puis nous avons essayé de pousser plus loin l'attaque à l'aide d'un électrolyte (carbonate de soude).

Les vaccins ainsi obtenus, après filtration sur bougie Chamberland L₃, ont été injectés à des animaux (cobayes et lapins). Nous avons recherché dans le sérum de ces lapins la présence d'anticorps décelant l'immunité acquise.

En dernier lieu, nous avons étudié l'action pharmacothérapique du vaccin dans la tuberculose expérimentale des cobayes et des lapins.

Nous exposerons les divers résultats obtenus au cours de nos recherches dans les premiers chapitres de ce travail.

CHAPITRE PREMIER

PRÉPARATION DU VACCIN

1. Essai préliminaire de digestion du Coli-Bacille par la Pancréatine.

Dans une éprouvette contenant 50 cm³ d'eau physiologique stérile à 7 g. 50⁰/₁₀₀, nous émulsionnons une culture de Coli-bacilles de 48 heures sur gélose-bouillon, jusqu'à opalescence très nette. Nous portons 10 minutes à 100° pour tuer les Coli-bacilles.

Après refroidissement, nous introduisons 40 cm³ de la précédente émulsion dans un Erlenmeyer stérile — et 8 cm³ dans un tube à essais qui nous servira de témoin. L'Erlenmeyer étant réchauffé demi-heure à 50°, nous y ajoutons 0 gr. 10 de Pancréatine ; nous agitons soigneusement et portons à l'étuve à 50° pendant 10 heures, — en ayant soin d'agiter toutes les demi-heures environ. — Le tube témoin est introduit parallèlement dans l'étuve, de même qu'un témoin pancréatiné constitué par un Erlenmeyer contenant 50 cm³ d'eau physiologique à 7 g. 50⁰/₁₀₀ et 0 g. 10 de Pancréatine.

Au bout de 10 heures, nous détruisons les diastases en portant 10 minutes à 100° ; en comparant l'opalescence du liquide contenu dans l'Erlenmeyer et dans le tube, nous constatons un éclaircissement très net de l'émulsion contenant la Pancréatine.

Sur ce digestat, nous avons fait l'essai de la Pancréatine indiqué au Codex : après avoir centrifugé 5 cm³ de digestat, on décante la partie surnageante de laquelle on fait deux parties égales, que l'on introduit dans un tube à essais, l'une sert de témoin ; on ajoute dans l'autre 5 gouttes d'acide nitrique officinal : aucun trouble n'apparaît (essai du Codex).

Avec le digestat, nous avons fait des colorations au bleu de

méthylène et au Ziehl dilué : les microbes sont mal colorés, ils ont perdu leur forme primitive, leurs membranes ont éclaté : au cours de la digestion, il y a donc eu lyse du microbe. Nous colorons comparativement des frottis effectués avec le tube témoin porté à l'étuve parallèlement à l'Erlenmeyer contenant la Pancréatine : le Colibacille se colore parfaitement, sa forme est conservée.

Après avoir filtré le digestat à l'aide de la bougie Chamberland L₃, nous effectuons la réaction de Biuret de la façon suivante : A 2 cm³ de digestat filtré nous ajoutons, dans un tube à essai, 2 cm³ de solution de Soude à 4 % ; on introduit ensuite, goutte à goutte et en agitant, environ 10 gouttes d'une solution de SO⁴ Cu à 1 %. Nous obtenons une coloration améthyste qui nous montre la présence d'acides aminés qui ont pris naissance au cours de la digestion.

Pour avoir une digestion plus complète, nous recommençons l'expérience dans les mêmes conditions, mais en maintenant 27 heures à l'étuve à 56° au lieu de 10 heures : les frottis n'accusent pas une attaque plus poussée du microbe ; la teinte améthyste de la réaction de Biuret n'est pas davantage accentuée.

2. Essai de digestion du bacille de Koch par la Pancréatine.

Les émulsions de bacilles de Koch ont été préparées selon les techniques indiquées, en eau physiologique à 7 gr. 50°/100, à partir d'une culture de 60 heures sur gélose Sabouraud. Le taux de l'émulsion est établi à un milliard et demi de bacilles au centimètre-cube.

40 centimètres-cubes (exactement mesurés) de l'émulsion microbienne formée de bacilles tués après un séjour de 20 minutes à 100°, sont introduits dans un Erlenmeyer et portés à l'étuve à 50° ; après réchauffement durant demi-heure, nous introduisons 10 cg. de Pancréatine ; un tube témoin contenant 10 cm³ de la même émulsion microbienne, est introduit parallèlement dans l'étuve. Nous agitions toutes les demi-heures. Après un séjour de 10 heures dans l'étuve, nous détruisons les diastases en portant les émulsions pendant 10 minutes à 100°.

Nous filtrons ensuite à la bougie Chamberland L₃ le produit de la digestion. Le filtrat est réparti aussi aseptiquement que possible dans des ampoules stériles, et constitue le premier vaccin.

Après avoir retiré l'Erlenmeyer de l'étuve, nous avons constaté que l'opalescence du tube témoin bacilles n'a pas varié. Le témoin Pancréatine est jaunâtre. L'Erlenmeyer contenant

l'émulsion microbienne et la Pancréatine présente une sédimentation : un flocculat est déposé au fond, au-dessus duquel surnage un liquide absolument limpide. En agitant, on obtient une émulsion jaunâtre : ceci nous indique qu'il y a eu modification des bacilles au cours de la digestion.

Des frottis colorés au Ziehl accusent simplement une coloration plus pâle des microbes sur lesquels a agi la Pancréatine, par comparaison avec les frottis témoins ; les contours des éléments microbiens ne paraissent guère modifiés.

Sur le filtrat, la réaction de Biuret est très nette. Elle permet de conclure à la présence d'acides aminés.

Dans l'essai de digestion, nous constatons que, après le séjour à l'étuve, l'émulsion a perdu sa stabilité habituelle et que la digestion n'a pas été poussée aussi loin que dans le cas du Coli-bacille.

Nous avons donc essayé de favoriser l'attaque de la membrane du bacille de Koch — formée, comme on le sait, par des adipo-cires, — par addition de carbonate de soude à la Pancréatine. L'excès de ce sel sera dans la suite neutralisé par quelques gouttes d'acide chlorhydrique très dilué. La quantité de carbonate de soude à introduire a été calculée de façon telle que le taux final de l'émulsion soit toujours isotonique, cet essai ayant en vue la préparation d'un vaccin injectable.

A cet effet, l'émulsion microbienne est préparée dans de l'eau distillée contenant 3 g. 10 de NaCl par litre, et un milliard et demi de bacilles de Koch au centimètre cube. — Nous stérilisons l'émulsion pendant 20 minutes à 100°.

Nous ajoutons ensuite à 50 cm³ de l'émulsion précédente 2 cm³ d'une solution de carbonate de soude stérile à 10 g. pour 100 et nous portons à l'étuve à 50° pendant 10 heures, après avoir ajouté 10 cg. de Pancréatine. Après la digestion, nous portons pendant 10 minutes à 100° afin de détruire les diastases, — et nous neutralisons l'excès de carbonate de soude avec 1 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique à 13 g. 75 %, — ce qui ramène le taux final de l'émulsion à 7 g. 50^{0/100} en NaCl. — Dans ces conditions, l'émulsion microbienne reste stable.

Nous la filtrons, après destruction des diastases pendant 10 minutes à 100°, à travers une bougie Chamberland L3. Le filtrat recueilli aseptiquement est réparti dans des ampoules stériles et constitue le deuxième vaccin.

La réaction du Biuret et la coloration des frottis, effectués avec ce 2^e vaccin, nous montrent une digestion plus poussée que précédemment.

Afin de nous assurer de la stérilité des vaccins ainsi préparés, nous avons ensemencé abondamment à la pipette, avec l'émulsion vaccinale, après son séjour de 20 minutes à 100°, un tube

de gélose Sabouraud et un Erlenmeyer contenant du milieu de Courmont. Nous nous sommes assurée, dans les jours qui suivaient l'ensemencement, que le microbe n'avait pas cultivé.

Pour pouvoir apprécier l'intensité de la réaction du Biuret, nous avons réalisé, parallèlement à la digestion, du Coli-bacille et du bacille de Koch, la réaction du Codex avec la Pancréatine et la Fibrine : nous avons mis en présence :

0 g. 10 de Pancréatine,
1 g. 25 de Fibrine,
50 cm³ d'eau distillée.

Après un séjour de 10 heures à l'étuve à 50°, on filtre. Sur le filtrat, la réaction du Biuret nous a donnée une coloration améthyste virant au pourpre, très différente de celle obtenue avec la digestion du bacille de Koch ou du Coli-bacille, ce qui pourrait s'expliquer par la présence de propeptones.

CHAPITRE II

I. — ACTION PHARMACOTHÉRAPIQUE DES FILTRATS-VACCINS SUR LES LAPINS

Le 15 décembre 1933, 9 lapins sont tuberculisés par voie intraveineuse avec 1 cm³ d'émulsion de bacilles bovins virulents contenant 100.000 bacilles. — Ces lapins sont numérotés.

Les lapins 7, 8 et 9 ne subissent aucun traitement et servent de témoins tuberculeux.

Les lapins 1, 2, 3, 4, 5 et 6 sont traités par des injections sous-cutanées de vaccin.

Nous signalons que le lapin 5 meurt d'infection intestinale le 2 janvier, 17 jours après sa tuberculisation. — Le lapin 4 meurt le 23 janvier, 38 jours après son inoculation. — Leur autopsie ne révèle aucune lésion.

I. Lapins témoins.

LAPIN 7

Examen des poids

Poids initial	2.040 grammes.
— minimum	1.340 gr. (26 jours après la tuberculisation).
— maximum	poids terminal.
— terminal	3.400 grammes.

Augmentation de poids : 1.360 gr. (66,6 %).

Ce lapin est tué le 30 juin 1934, après 197 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Les poumons montrent une très légère hypertrophie.

Tous les autres organes sont normaux.

Les témoins 8 et 9, morts peu après leur tuberculisation, n'ont montré à l'autopsie aucune lésion organique.

2. Lapins traités.

Série A. — VACCIN NON CARBONATÉ.

LAPIN 1

Examen des poids

Poids initial	2.970 gr.
— minimum	2.460 gr. (26 jours après sa tuberculisation)
— maximum	à sa mort.
— terminal	2.340 gr.
Augmentation de poids..	370 gr. (12,4 %).

Ce lapin meurt le 28 mars 1934 après 104 jours de vie utile.

Traitement. — 1^{re} injection : le 23 décembre 1933, 8 jours après l'inoculation, l'animal reçoit une injection sous-cutanée de 1 cm³ de filtrat-vaccin non carbonaté.

On recommence la même injection, dans la région scapulaire ou lombaire, chaque mercredi et samedi, jusqu'au mercredi 10 janvier 1934 compris — soit en totalité 6 cm³ de filtrat-vaccin en 6 piqûres.

Samedi 13 janvier 1934 : on injecte 1 cm³ 7 de vaccin non filtré contenant 1 milliard $\frac{1}{2}$ de bacilles au cm³, soit en totalité 2 milliards $\frac{1}{2}$ de microbes. (On a eu soin d'agiter soigneusement les ampoules avant l'injection).

18 janvier : nous injectons 5 milliards de bacilles, soit 3 cm³ 4 environ du vaccin.

28 janvier : nous injectons 8 milliards de bacilles, soit 5 cm³ 4 environ de vaccin.

Après ces trois injections de vaccin non filtré, le traitement est terminé pour ce lapin.

Le 24 mars, pendant qu'on le remettait dans sa cage, l'animal en se débattant, s'est fait une fracture de la colonne vertébrale. — Il a présenté peu après une paralysie des pattes postérieures, et des troubles sphinctériens. Il est mort le 28 mars, après 104 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — On trouve 500 à 600 cm³ d'ascite et 30 cm³ environ de liquide pleural (c'est un liquide clair) dont la commune origine est liée sans doute à une lésion du sympathique amenant une extravasation sanguine. — Les reins, hypertrophiés et enflammés, présentent des lésions macroscopiques d'une néphrite aiguë. — On note dans la loge périrénale une grande épaisseur du panicule adipeux. — L'épiploon aussi est bourré de graisse. — Les poumons ne présentent aucune lésion apparente.

LAPIN 2

Examen des poids

Poids initial	2.270 gr.
— minimum	1.540 gr. (26 jours après sa tuberculisation).
— maximum	2.960 gr. (163 j. après sa tuberculisation).
— terminal	2.870 gr.
Augmentation de poids ...	600 gr. (26,3 %).

Traitement. — 1^{re} piqûre : le 28 décembre 1933, soit 8 jours après la tuberculisation, on fait une injection sous-cutanée de 1 cm³ de filtrat-vaccin non carbonaté.

On recommence la même injection dans la région scapulaire ou lombaire tous les mercredis et samedis de chaque semaine, jusqu'au 26 mai inclus.

L'animal a donc reçu en totalité 45 cm³ de filtrat-vaccin en 45 piqûres. Ce lapin est tué le 30 juin 1934, après 198 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Reins, Foie : Normaux.

Rate, très légèrement hypertrophiée, elle ne présente aucune lésion macroscopique.

Poumons : Ils sont très hypertrophiés, et ne montrent aucune lésion apparente. — On note la présence d'une grande quantité de graisse dans le tissu cellulaire sous-cutané et autour des organes (particulièrement dans la loge périménale).

LAPIN 3

Examen des poids.

Poids initial	3.020 gr.
— minimum	2.090 gr. (26 jours après sa tuberculisation).
— maximum	3.610 gr. (143 jours après sa tuberculisation).
— terminal	3.550 gr.
Augmentation de poids ..	530 gr. (17,6 %).

Traitement. — Il a été en tous points parallèle à celui du lapin 2. L'animal est tué le 30 juin 1934, après 198 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Absolument identiques à ceux du lapin n° 2.

Série B. — FILTRAT-VACCIN CARBONATÉ.

LAPIN 6

Examen des poids.

Poids initial	2.340 gr.
— minimum	1.690 gr. (26 jours après sa tuberculisation).
— maximum	3.280 gr. (143 jours après sa tuberculisation).
— terminal	2.470 gr.
Augmentation de poids ..	130 gr. (5,2 %).

Traitement. — Le traitement a été en tous points parallèle à celui du lapin 2, mais nous avons employé ici du filtrat-vaccin carbonaté. — Au total, l'animal a donc reçu 45 cc. de filtrat-vaccin carbonaté, en 45 injections.

Ce lapin meurt le 11 juin 1934, après 180 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Les poumons, les reins, le foie sont hypertrophiés et frappent par leur aspect décoloré ; ils ne présentent aucune lésion macroscopique. — La rate est très hypertrophiée (8 cm. 5/1 cm. 5) et montre de très nombreuses lésions caséifiées.

II. — RECHERCHE DES ANTICORPS

A) Recherche des taux d'agglutination.

La réaction d'agglutination a été pratiquée le 24 février 1934 sur le sérum du lapin 1. Cet animal avait à ce moment reçu le traitement suivant :

1^{re} injection, 8 jours après la tuberculisation, soit le 23 décembre 1933 ; l'animal reçoit une injection sous-cutanée de 1 cm³ de *FILTRAT-vaccin non carbonaté*.

On recommence la même injection chaque mercredi et samedi, jus'qu'au mercredi 10 janvier 1934 compris — soit en totalité : 6 cm³ de filtrat-vaccin en 6 injections.

Le samedi 13 janvier 1934 on injecte 1 cm³ 7 de vaccin non carbonaté et *non filtré*, contenant 1 milliard $\frac{1}{2}$ de bacilles au cm³, soit en totalité 2 milliards $\frac{1}{2}$ de microbes.

Le 18 janvier : nous injectons 5 milliards de bacilles, et le 28 janvier, 8 milliards de bacilles du même vaccin.

Le traitement est terminé le 28 janvier, soit 27 jours avant la réaction d'agglutination.

Résultat. — L'agglutination est totale jusqu'au 1/150^e et positive jusqu'au 1/500^e.

Le 14 mars 1934 nous faisons une réaction d'agglutination avec le sérum des lapins 2 et 6, quatre jours après la dernière injection. Les animaux ont reçu à ce moment 24 injections de 1 cm³ de *filtrat-vaccin carbonaté* (lapin 6) et de *filtrat-vaccin non carbonaté* (lapin 2).

Résultats. — Pour le sérum du lapin 2, l'agglutination est totale jusqu'au 1/50^e.

Le sérum du lapin 6 nous a donné une agglutination totale jusqu'au 1/20^e.

Une réaction effectuée parallèlement aux précédentes sur le sérum du lapin *témoin* 7 montre une agglutination totale pour le taux de 1/5^e.

B) Recherche des Sensibilisatrices.

Le 28 février 1934, soit 75 jours après la tuberculisation, nous avons effectué sur le sérum du LAPIN 1, la recherche des Sensibilisatrices par la méthode de déviation du complément.

A ce moment, l'animal a reçu 6 cm³ de filtrat-vaccin non carbonaté, et 15 milliards $\frac{1}{2}$ de bacilles de vaccin non carbonaté et non filtré (voir p. 32).

Le traitement est terminé depuis le 28 janvier, soit 31 jours avant la réaction.

Les résultats obtenus sont les suivants :

a) Avec l'émulsion microbienne :

Alexine au 1/15 ^e	Résultat
0,1	H ^o
0,2	H ^o
0,3	Ht
0,4	Ht

b) Avec l'antigène méthylque :

Alexine au 1/15 ^e :	Résultat :
0,1	Ht
0,2	Ht
0,3	Ht

Le 20 mars, 95 jours après la tuberculisation, les deux réactions sont pratiquées sur le sérum du lapin *témoin* 7 et du lapin traité 2. A ce moment, cet animal avait reçu 26 injections de *filtrat-vaccin* non carbonaté.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

Lapin témoin 7.

a) Avec l'émulsion microbienne :

Alexine au 1/15 ^e :	Résultat :
0,1	H ^o
0,2	Ht
0,3	Ht

b) Avec l'antigène méthylque .

Alexine au 1/15 ^e :	Résultat :
0,1	H ^o
0,2	Ht
0,3	Ht

Lapin traité 2.

a) Avec l'émulsion microbienne.

Alexine au 1/15 ^e :	Résultat :
0,1	H ^o
0,2	Ht
0,3	Ht

b) Avec l'antigène méthylque.

Alexine au 1/15 ^e :	Résultat :
0,1	Ht
0,2	Ht
0,3	Ht

C) Recherche des Précipitines.

Le 16 mars 1934, soit 92 jours après la tuberculisation, nous avons recherché les précipitines dans le sérum des lapins traités 2 et 6, et du témoin 7.

A ce moment, le lapin traité 2 avait reçu 24 cm³ de *filtrat-vaccin non carbonaté* en 24 injections (à raison de deux injections par semaine). Le lapin 6 avait été soumis à un traitement parallèle, mais le vaccin injecté était du *FILTRAT carbonaté*.

Au bout de 2 heures environ, nous avons obtenu la formation d'un bel anneau à la surface de séparation du sérum des lapins 2 et 6 et de l'eau physiologique. Par contre, avec le sérum du lapin *témoin* 7, nous n'obtenons pas la formation d'anneau.

D) Conclusions sérologiques.

Les injections de lysats pancréatiques déterminent donc, d'après les résultats précédents, l'apparition d'anticorps dans le sérum des lapins traités. En effet, la recherche des agglutinines nous a montré que le sérum du lapin 1 (traité par le microbe total) agglutinait jusqu'à la dilution du 1/150^e. — Les lapins traités avec les vaccins filtrés à la bougie Chamberland L3 agglutinent jusqu'au 1/50^e (lapin 2) et au 1/20^e (lapin 6), cependant que parallèlement, le lapin témoin 7 ne révélait une agglutination totale qu'à la dilution du 1/5^e.

Dans la recherche des Sensibilisatrices, nous n'avons pas obtenu de différence très sensible entre les traités et les témoins.

Par contre, les Précipitines ont été nettement caractérisées dans les sérums des animaux traités par les filtrats vaccins, chez les témoins elles n'ont pu être mises en évidence.

III. — CONCLUSIONS

Il nous est très difficile de juger de l'action du vaccin sur cette série de lapins, car les bacilles de Koch inoculés se sont montrés très peu virulents. Ils provenaient cependant d'une souche de bacilles bovins virulents (souche Vallée) qui jusqu'ici avait produit chez les lapins inoculés des lésions typiques de tuberculose expérimentale. Par contre, les lésions observées chez les lapins de cette série sont minimales ou inexistantes, aussi bien pour les traités que pour les témoins.

Sur les 3 lapins-témoins, 2 sont morts peu de temps après leur tuberculisation ; chez les traités, 2 sur 6 mouraient au même moment. — Chez les survivants, la durée de vie utile a été de 197 jours pour le témoin (qui a été tué) et de 170 jours en moyenne pour les 4 lapins traités (dont 2 ont été tués).

De façon générale, nous avons été frappée à l'autopsie par l'abondance du panicule adipeux chez tous ces lapins. Nous relevons en effet une augmentation de poids chez tous ces animaux : elle est de 66,6 % pour le témoin et de 15,4 % en moyenne pour les traités. Mais dans cette élévation de poids si importante du témoin, il nous faut tenir grand compte de son coefficient de croissance : son poids initial était en effet de 2.040 grammes, tandis que le poids moyen initial des traités était de 2.650 grammes. Si nous tenons compte de ce fait, l'augmentation du poids du témoin n'est plus que de 28,2 % environ.

Au point de vue sérologique, il nous paraît intéressant de signaler que les injections de lysats pancréatiques déterminent, *même après filtration* à la bougie Chamberland I,3, l'apparition d'anticorps dans le sérum des animaux traités. — Nous avons réussi à établir ce fait de façon particulièrement nette pour les Agglutinines et les Précipitines.

CHAPITRE III

ACTION PHARMACOTHÉRAPIQUE DES VACCINS SUR LES COBAYES

Le 17 février 1934, 8 cobayes sont tuberculisés par voie sous-cutanée avec 1 cm³ d'émulsion de bacilles humains virulents contenant 50.000 bacilles. — L'inoculation a lieu sous la peau de la cuisse droite. — Les cobayes sont numérotés.

Les cobayes 1, 2 et 3 ne subissent aucun traitement et constituent les animaux témoins.

Les cobayes 4, 5 et 6 sont traités par voie sous-cutanée avec le filtrat-vaccin carbonaté (série A).

Les cobayes 7 et 8 sont traités parallèlement, mais avec le filtrat-vaccin non carbonaté (série B).

Les injections ont lieu dans la région lombaire ou scapulaire, jamais à la cuisse.

I. Cobayes témoins.

COBAYE 1

Cobaye femelle, témoin tuberculeux. — Tuberculisé par voie sous-cutanée avec 50.000 bacilles humains virulents, le 17 février 1934.

Examen des poids. — La courbe de poids de cet animal a été faussée car nous avons eu à faire à une femelle gravide qui a mis bas le 24 mars. — Son poids terminal a été le même que son poids initial.

Examen des ganglions. — 24 février : On constate un empâtement à la palpation de la région inguinale droite, 7 jours après la tuberculisation.

5 mars : Un ganglion du volume d'un gros grain de chanvre s'individualise au milieu de l'empatement.

10 mars : Pas de modification.

24 mars : Le ganglion atteint le volume d'un petit pois — et le conserve jusqu'au 18 avril.

18 avril : 62 jours après la tuberculisation apparaît à côté du premier ganglion qui atteint le volume d'un gros pois, un deuxième ganglion présentant les dimensions d'un pois.

Cet état se maintient sans modification jusqu'au 26 juin.

Ce cobaye est sacrifié le 26 juin 1936, après 130 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Ganglions inguinaux : à droite, un ganglion très volumineux, en forme de haricot (2 cm. 8 × 1 cm.) ; un autre plus petit, arrondi (9 mm. × 6 mm.).

Ganglions lombaires : à droite, le ganglion mesure 1 cm. de diamètre ; à gauche, 8 mm. de diamètre.

Rate : hypertrophiée, elle présente un aspect granuleux, mais sans lésions visibles.

Foie : hypertrophié, il est envahi de grosses lésions caséifiées.

Poumons : Les lésions, peu nombreuses, sont pour la plupart des granulations grises ; on note seulement la présence de quelques rares lésions caséifiées. — On observe en outre un gros ganglion trachéo-bronchique.

COBAYE 2

Cobaye mâle, témoin tuberculeux, tuberculisé par voie sous-cutanée avec 50.000 bacilles humains virulents le 17 février 1934.

Examen des poids.

Poids initial	450 gr.
— minimum	au début.
— maximum	610 gr. (50 jours après sa tuberculisation).
— terminal	525 gr.
Augmentation de poids ...	75 gr. (16,6 %).

Examen des ganglions. — 24 février : 7 jours après la tuberculisation, on constate un empatement dans la région inguinale droite, au milieu duquel roule un ganglion de la grosseur d'un grain de millet.

5 mars : Le ganglion atteint le volume d'un grain de chanvre.

10 mars : Etat stationnaire.

17 mars : On perçoit, à la palpation, au milieu d'un empatement, un ganglion dont les dimensions sont celles d'un petit pois.

24 mars : Pas de modification.

8 avril : A côté du premier ganglion qui atteint le volume d'un pois, apparaît un deuxième ganglion de même dimension.

18 avril : Etat stationnaire.

27 avril : Un chancre d'inoculation se forme et commence à fistuliser.

5 mai : Les deux ganglions précédents fusionnent et atteignent les dimensions d'un gros pois-chiche.

19 mai : Pas de modification.

26 mai : Le ganglion s'allonge, et semble de nouveau formé de deux parties dont chacune présente le volume d'un petit pois chiche.

Cet état reste stationnaire jusqu'à la mort de l'animal, survenue le 26 juin 1934, après 130 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Ganglions inguinaux : on note à droite la présence de deux ganglions mesurant 1 cm. 5 × 1 cm. et 1 cm. 2 × 9 mm. — A gauche, nous observons un ganglion mesurant 7 mm. × 5 mm.

Ganglions lombaires : Leurs dimensions sont de 8 mm. × 5 mm. pour le ganglion droit, et de 7 mm. × 4 mm. pour le ganglion gauche.

Rate : Fortement hypertrophiée, elle est envahie de granulations blanches, caséuses.

Foie : Il présente un aspect granuleux, sans lésions individualisées.

Poumons : hypertrophiés, ils portent un volumineux ganglion trachéo-bronchique. Ils sont parsemés de granulations blanches, nombreuses et assez étendues (1 à 4 mm. de diamètre).

COBAYE 3

Cobaye mâle, témoin tuberculeux, tuberculisé par voie sous-cutanée avec 50.000 bacilles humains virulents, le 17 février 1934.

Examen des poids

Poids initial	615 gr. /
— minimum	450 gr. (11 jours après la tuberculisation).
— maximum	poids initial.
— terminal	550 gr.
Perte de poids	65 gr. (10,5 %).

Examen des ganglions. — 24 février : 7 jours après la tuberculisation, la palpation de la zone inguinale droite révèle la présence d'un empâtement diffus au milieu duquel roule un petit ganglion bien individualisé, de la grosseur d'un grain de millet.

5 mars : Etat stationnaire.

10 mars : Le ganglion atteint le volume d'un grain de chanvre.

17 mars : A côté du ganglion précédent qui présente les dimensions d'un petit pois, apparaît un deuxième ganglion gros comme un grain de chanvre.

Cet état reste stationnaire jusqu'au 18 avril.

18 avril : Les deux ganglions atteignent respectivement les dimensions d'un gros pois et d'un grain de chanvre.

27 avril : A côté des ganglions précédents, qui ne se sont pas modifiés, apparaît un troisième ganglion de la grosseur d'un grain de chanvre.

La fistule du chancre d'inoculation, apparue le 24 mars, est alors cicatrisée. — L'état des ganglions reste stationnaire jusqu'au 19 mai.

19 mai : A la palpation, on ne perçoit plus que deux ganglions dont les dimensions sont celles d'un flageolet et d'un gros pois.

26 mai : A côté des deux ganglions précédents qui conservent leur taille, apparaît un troisième ganglion du volume d'un petit pois.

2 juin : Pas de modification.

Ce cobaye meurt le 5 juin 1934, après 110 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Ganglions inguinaux : On note à droite une chaîne formée de 3 ganglions dont les dimensions respectives sont :

1 cm. 5 × 7 mm.
1 cm. × 5 mm.
6 mm. × 4 mm.

Ganglions lombaires : Le ganglion droit mesure 9 mm. × 5 mm. ; le gauche, 7 mm. × 4 mm.

Rate : Hypertrophiée, elle présente un aspect granuleux, et de très rares lésions.

Foie : Hypertrophié; on note la présence de quelques grandes plaques caséeuses.

Poumons : Ils sont parsemés de granulations caséeuses, d'un diamètre inférieur à 2 mm.; on observe aussi quelques granulations grises punctiformes.

2. Cobayes traités.

Série A. — FILTRAT-VACCIN CARBONATÉ.

COBAYE 4

Examen des poids

Poids initial	645 gr.
— minimum	poids terminal.
— maximum	710 gr. (70 jours après la tuberculisation).
— terminal	575 gr.
Perte de poids	70 gr. (10,8 %).

Ce cobaye n'a pas présenté la chute classique de poids après sa tuberculisation. Son poids a progressivement augmenté jusqu'au 27 avril (70 jours après l'inoculation), puis a diminué jusqu'à sa mort.

Examen des ganglions. — 24 février : On sent rouler, 7 jours après la tuberculisation, un ganglion du volume d'un grain de chanvre à la palpation de la région inguinale droite.

5 mars : Le ganglion atteint le volume d'un gros grain de chanvre.

10 mars : Les dimensions du ganglion sont celles d'un pois.

17 mars : Etat stationnaire.

24 mars : Le ganglion atteint le volume d'un gros pois.

8 avril : Etat stationnaire.

18 avril : Le ganglion présente les dimensions d'un pois chiche.

27 avril : Le volume du ganglion est celui d'une petite noisette.

5 mai : Etat stationnaire.

12 mai : Le ganglion droit atteint le volume d'une grosse noisette. On découvre, à la palpation de la région inguinale gauche, un empatement au milieu duquel s'est différencié un ganglion de la grosseur d'un grain de chanvre (56 jours après la tuberculisation).

19 mai : A droite, on constate la présence d'un ganglion du volume d'une très grosse noisette. — Pas de modification à gauche.

26 mai : Etat stationnaire.

2 juin : On n'observe pas de modification à droite. — A gauche, le ganglion atteint le volume d'un pois.

12 juin : Etat stationnaire à gauche. — A droite, apparaît à côté du premier ganglion, un deuxième ganglion du volume d'un petit pois.

Traitement. — La première injection a lieu le 21 février, 4 jours après la tuberculisation : on injecte 1 cm³ de filtrat-vaccin carbonaté; la même injection sous-cutanée, effectuée dans la région scapulaire ou lombaire, est renouvelée deux fois par semaine, chaque mercredi et samedi.

L'animal reçoit donc en totalité 28 cm³ de filtrat-vaccin carbonaté, en 28 injections.

Ce cobaye est tué le 26 juin, après 130 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Ganglions : Les ganglions inguinaux droits présentent les dimensions respectives d'une grosse noisette et d'un petit pois. — Le ganglion inguinal gauche atteint le volume d'un pois.

Nous notons la présence d'un énorme ganglion lombaire (2 cm. / 1 cm. 5).

Sur le poumon s'est développé un ganglion trachéo-bronchique de 2 cm. × 1 cm. 5.

Rate : Hypertrophiée (5 cm. × 1 cm.) ; elle ne présente que quelques rares lésions caséifiées.

Poumon : Peu hypertrophié, il est très peu atteint : on remarque seulement quelques granulations grises dont le centre est caséifié.

Nous avons donc à faire surtout ici à une réaction ganglionnaire.

COBAYE 5

Examen des poids. — Les poids de ce cobaye ont été faussés du fait que nous avons eu à faire à une femelle gravide qui a mis bas le 5 mai. — Son poids initial de 400 grammes, n'a cessé d'augmenter depuis l'inoculation jusqu'au 5 mai (625 gr.) pour redescendre ensuite progressivement, et atteindre à sa mort 455 grammes, réalisant ainsi une augmentation de poids de 55 grammes (13,7 %).

Examen des ganglions. — 5 mars : 17 jours après la tuberculisation on sent rouler, à la palpation de la région inguinale droite, un ganglion de la grosseur d'un grain de chanvre.

10 mars : Etat stationnaire.

17 mars : A côté du premier ganglion on note l'apparition d'un deuxième ganglion ; leurs dimensions respectives sont celles d'un gros grain de chanvre et d'un grain de chanvre.

24 mars : Pas de modification.

8 avril : Les ganglions atteignent le volume d'un pois et d'un grain de chanvre.

18 avril : Les dimensions des ganglions sont celles de deux pois accolés.

28 avril : Etat stationnaire jusqu'au 19 mai.

19 mai : A la palpation, 3 ganglions sont perceptibles. Leurs dimensions respectives sont celles d'un gros pois, d'un pois, et d'un grain de millet.

26 mai : On note la présence d'une chaîne formée de 3 ganglions présentant chacun le volume d'un pois.

Cet état reste stationnaire jusqu'à la mort de l'animal.

Pour ce cobaye, nous notons l'absence de fistulisation du chancre d'inoculation.

Traitement. — Il a été en tous points semblable à celui du cobaye 4. L'animal meurt le 16 juin 1934, après 120 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Ganglions : Les ganglions inguinaux droits atteignent les dimensions de trois pois accolés. Le ganglion inguinal gauche présente le volume d'un grain de chanvre.

Nous notons la présence de ganglions lombaires : le droit, du volume d'un gros grain de chanvre, est caséifié ; le gauche présente le volume d'un grain de millet.

Rate : Hypertrophiée (5 cm. / 2 cm.) ; elle porte de nombreuses lésions blanchâtres, non caséifiées.

Poumons : Non hypertrophiés, ils sont piquetés de nombreuses granulations grises, non caséifiées, et portent un ganglion trachéo-bronchique de 1 cm. de diamètre environ.

Nous notons en outre la présence d'ascite et d'adhérences péri-viscérales très importantes.

COBAYE 6

Examen des poids

Poids initial	600 gr.
— minimum	515 gr. (36 jours après la tuberculisation).
— maximum	695 gr. (70 jours après la tuberculisation).
— terminal	625 gr.
Augmentation de poids ...	25 gr. (4,1 %).

Examen des ganglions. — 24 février : 7 jours après la tuberculisation apparaît dans la région inguinale droite un ganglion du volume d'un grain de millet.

5 mars : Aucune modification.

10 mars : Le ganglion atteint la grosseur d'un grain de chanvre.

17 mars : Etat stationnaire.

24 mars : Le ganglion présente les dimensions d'un gros grain de chanvre.

8 avril : Le volume du ganglion est celui d'un petit pois.

18 avril : Le ganglion atteint la grosseur d'un pois — on remarque l'apparition d'un abcès dans la région scapulaire.

28 avril : Le ganglion atteint le volume d'un gros pois.

5 mai : L'abcès que présente l'animal dans la région scapulaire s'évacue spontanément. — Le ganglion inguinal droit atteint la grosseur d'un pois chiche.

12 mai : Etat stationnaire jusqu'au 26 mai. — Le chancre d'inoculation suppure abondamment.

26 mai : On note la présence de 3 ganglions : l'un du volume d'un gros pois, les autres de deux petits pois.

2 juin : Etat stationnaire jusqu'à la mort de l'animal.

Traitement. — Le traitement a été le même que celui des cobayes 4 et 5, mais ici nous avons dû, à cause de l'abcès formé dans la région scapulaire, interrompre le traitement du 18 avril compris au 12 mai compris.

L'animal a donc reçu en totalité 20 cm³ de filtrat-vaccin en 20 injections.

Ce cobaye est tué le 26 juin 1934, après 130 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Ganglions : La masse ganglionnaire inguinale mesure 2 cm. 5 / 1 cm. 5. — On note la présence d'un ganglion lombaire droit du volume d'un pois.

Rate : Peu hypertrophiée, elle ne présente pas de lésions macroscopiques.

Foie : Il est très hypertrophié ; de nombreuses adhérences le relient aux organes voisins.

Poumons : Non hypertrophiés, ils présentent un aspect décoloré de dégénérescence granulo-graisseuse. Ils sont piquetés de fines granulations gris-noirâtre, et portent un gros ganglion trachéo-bronchique de 2 cm. / 1 cm. 5.

Série B. — FILTRAT-VACCIN NON CARBONATÉ.

COBAYE 7

Examen des poids

Poids initial	460 gr.
— minimum	450 gr. (30 jours après la tuberculisation).
— maximum	525 gr. (78 jours après la tuberculisation).
— terminal	475 gr.
Augmentation de poids ...	15 gr. (3,2 %).

Examen des ganglions. — 24 février : 7 jours après la tuberculisation, on sent rouler à la palpation de la région inguinale droite, un ganglion de la grosseur d'un grain de chanvre.

5 mars : Etat stationnaire.

10 mars : Le ganglion atteint le volume d'un gros grain de chanvre.

17 mars : Pas de modification.

24 mars : A côté du premier ganglion dont les dimensions sont celles d'un petit pois, nous notons l'apparition d'un deuxième ganglion gros comme un grain de chanvre.

8 avril : 2 ganglions sont perceptibles à la palpation : leurs dimensions sont celles d'un pois et d'un petit pois. — Cet état reste stationnaire jusqu'au 5 mai.

5 mai : Les ganglions précédents atteignent le volume d'un très gros pois et d'un gros pois.

12 mai : Etat stationnaire.

19 mai : Nous notons la présence de 3 ganglions, de la grosseur d'un pois chiche, d'un pois et d'un grain de millet. — Cet état reste stationnaire jusqu'à la mort de l'animal.

On note une fistule très importante du chancre d'inoculation, par laquelle s'est écoulée une grande quantité de pus.

Traitement. — Le traitement a été en tous points parallèle à celui des cobayes 4 et 5, mais ici nous avons injecté du *filtrat-vaccin NON carbonaté*. — L'animal a donc reçu en totalité 28 cm³ de filtrat-vaccin non carbonaté en 28 injections.

Ce cobaye est tué le 26 juin, après 130 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Nous notons l'absence de ganglion lombaire.

Le ganglion trachéo-bronchique est énorme (1 cm. 5 de diamètre).

Rate, Foie : Hypertrophiés, ils ne présentent aucune lésion macroscopique.

On note la présence d'ascite (50 cm³ environ) et l'importance des adhérences qui relient le foie et la rate aux organes voisins.

Poumons : Non hypertrophiés, ils présentent l'aspect de dégénérescence granulo-graisseuse et sont piquetés d'une grande quantité de fines granulations grises non caséifiées.

COBAYE 8

Examen des poids.

Poids initial	505 gr.
— minimum	500 gr. (30 jours après la tuberculisation).
— maximum	620 gr. (70 jours après la tuberculisation).
— terminal	510 gr.
Augmentation de poids ...	5 gr. (1 %).

Examen des ganglions. — 24 février : 7 jours après la tuberculisation apparaît dans la région inguinale droite un ganglion dont les dimensions sont celles d'un gros grain de millet.

5 mars : Le ganglion atteint la grosseur d'un grain de chanvre.

10 mars : Etat stationnaire jusqu'au 24 mars.

24 mars : Le volume du ganglion est celui d'un petit pois.

8 avril : Le ganglion atteint la grosseur d'un pois. — Cet état reste stationnaire jusqu'au 12 mai.

12 mai : A droite on sent rouler au milieu d'un très gros empâtement, un ganglion du volume d'un gros pois. — On note à gauche un empâtement important.

19 mai : A droite apparaît, à côté du premier ganglion qui présente le volume d'un gros pois, un deuxième ganglion de la grosseur d'un petit pois. — A gauche, pas de modification.

26 mai : A droite, état stationnaire. — A gauche, on sent rouler au milieu de l'empâtement un ganglion du volume d'un grain de millet.

2 juin : Pas de modification.

Traitement. — Il a été en tous points identique à celui du cobaye 7. Ce cobaye meurt le 11 juin 1934, après 115 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Ganglions : Présence de 2 ganglions lombaires, le droit ayant le volume d'un gros pois, le gauche d'un grain de chanvre.

Rate : Hypertrophiée (4 cm. 5/1 cm.) ; elle présente quelques taches non caséifiées.

Poumons : Non hypertrophiés, ils sont piquetés de granulations grises assez nombreuses dans les deux lobes supérieurs, mais rares et localisées pour les lobes inférieurs.

Nous avons noté, dans un tableau d'ensemble, pour cette série de cobayes, la variation de poids, la durée de vie utile des animaux, et leur évolution ganglionnaire 15 jours, 60 jours et 96 jours après leur tuberculisation.

	Variation de poids	Durée de vie utile	ETAT DES GANGLIONS		
			15 jours après la tuberculisation	60 jours après la tuberculisation	96 jours après la tuberculisation
Témoin 1	0	130 jours	gros grain de chanvre	∠ gros pois \ pois	∠ gros pois \ pois
Témoin 2	+ 16,6 %	130 jours	grain de chanvre	2 pois	2 petits pois chich
Témoin 3	+ 10,3 %	110 jours	grain de millet	∠ gros pois \ grain de chanvre	∠ flageolet — gros pois \ petit pois
Traité 4	— 10,8 %	130 jours	gros grain de chanvre	pois chiche	∠ à droite, très grosse noiset \ à gauche, gra de chanvre
Traité 5	+ 13,7 %	120 jours	grain de chanvre	2 pois	3 pois
Traité 6	+ 4,1 %	130 jours	grain de millet	pois	∠ gros pois \ 2 petits pois
Traité 7	+ 3,2 %	130 jours	grain de chanvre	∠ pois \ petit pois	∠ pois chiche — pois \ grain de mill
Traité 8	+ 1 %	115 jours	grain de chanvre	pois	∠ à dr. ∠ gr. poi \ petit po \ à gauche, gra de millet

En conclusion, dans cette série de cobayes, la courbe de poids a été à peu près parallèle chez les animaux traités et chez les animaux témoins. En effet, nous notons une moyenne d'augmentation de poids de 3,25 % chez les témoins, et de 2,8 % chez les traités.

L'évolution ganglionnaire est de même à peu près identique. Nous notons seulement un léger retard chez les traités 6 et 8, 15 et 60 jours après la tuberculisation ; ensuite, l'évolution se fait parallèlement aux cobayes témoins.

Les lésions relevées à l'autopsie ne présentent pas de différence très nette chez les cobayes traités et les cobayes témoins. Cependant les animaux traités 4 (vaccin carbonaté) et 8 (vaccin non carbonaté), paraissent moins atteints que les autres.

DEUXIÈME PARTIE

I. — PRÉPARATION DES VACCINS.

VACCIN N° 1

L'émulsion microbienne destinée à la préparation du vaccin, et préparée, ainsi que nous l'avons indiqué dans le chapitre des méthodes générales, est établie au taux de *un milliard* de bacilles par cm^3 — Après avoir prélevé 60 cm^3 (exactement mesurés) de la précédente émulsion, nous faisons agir sur cette émulsion la solution iodo-iodurée de Ranque et Senez à raison de $0 \text{ cm}^3 4$ par 10 cm^3 d'émulsion.

La solution de Ranque et Senez a la formule suivante :

Iode	2 gr.
Iodure de Potassium	4 gr.
Eau	100 cm^3

Au moyen d'une pipette à boule stérile, nous décantons l'émulsion iodée dans un autre tube stérile, afin d'éviter l'entraînement des germes qui n'auraient pas été touchés par le réactif. Après une heure de contact, nous neutralisons l'excès d'iode en faisant tomber goutte à goutte dans l'émulsion microbienne une solution d'hyposulfite de sodium stérile à 5 %, jusqu'à décoloration de l'émulsion. Nous ensemençons ensuite abondamment à la pipette, avec l'émulsion ainsi préparée, deux tubes de gélose Sabouraud, afin de nous assurer de la stérilité de l'émulsion, qui est conservée à la glacière toute la nuit. — Le lendemain, nous faisons agir du Sulfoformol pendant 20 minutes, à raison de 1 cm^3 de Sulfoformol pour 10 cm^3 d'émulsion.

La solution de Sulfoformol employée est la même que celle qui a servi aux recherches de Mlle J. Penn (1928) et de Mlle M.-L. Ferrieux (1931).

La préparation, basée sur les travaux de A. Lumière et Seje-witz (1903), et ceux de A.-Ch. Hollande (1924) sur la solubilité

du Trioxyméthylène dans les solutions de sulfite de sodium, est la suivante :

Trioxyméthylène	10 gr.
Solution de sulfate de soude à 5 % ..	6 cm ³
Eau distillée, q. s. pour	100 cm ³

On chauffe légèrement au bain-marie pour obtenir la dissolution du trioxyméthylène.

On centrifuge ensuite, dans des tubes à centrifuger stériles, 68 cm³ 4 de l'émulsion ainsi obtenue, correspondant à 60 cm³ de l'émulsion primitive ; ces 8 cm³ 4 de différence représentent l'addition des solutions de Lugol et de Sulfoformol.

La durée de centrifugation a été de une heure et demie environ. — Après la décantation avec des pipettes à boule stériles, le liquide surnageant est rejeté — le dépôt au fond des tubes est repris par quelques gouttes de sérum physiologique et transvasé dans un mortier de pyrex stérilisé au four Pasteur pendant 35 minutes à 170°, et préalablement réchauffé à l'étuve à 55° pendant une heure.

Malgré le minimum de sérum physiologique employé, pour reprendre le culot de centrifugation, nous avons obtenu dans le mortier 5 à 6 cm³ de liquide qu'il a fallu évaporer, ce qui a nécessité un séjour de 11 heures à l'étuve à 54°, séjour pendant lequel nous avons eu le soin de recouvrir le mortier d'une gaze stérile de 6 épaisseurs, afin d'éviter les souillures.

La dessiccation ainsi obtenue, nous avons procédé au *broyage* des bacilles, dans une caisse spéciale, parfaitement étanche, et dans laquelle avait séjourné pendant 48 heures, 50 cm³ de formol du commerce. Cette caisse, spécialement construite d'après les indications de M. le professeur Hollande, présentait sur sa face supérieure une vitre permettant de voir l'intérieur de la caisse ; latéralement, deux ouvertures pratiquées dans la paroi permettaient l'introduction des mains gantées à l'intérieur pour le broyage. — De la toile cirée s'adaptait exactement sur ces ouvertures, et en permettait la fermeture stricte à l'aide d'une coulisse.

Le broyage, effectué ainsi en milieu parfaitement étanche, ne présentait aucun danger. — Pendant demi-heure environ, les bacilles desséchés étaient broyés au mortier à l'aide d'un pilon de pyrex stérile, en présence de 5 gr. 40 de NaCl stérilisé pendant 35 minutes à 170°. — Pour obtenir un broyage parfaitement homogène, nous avons utilisé une spatule de peintre, servant habituellement pour la peinture au couteau. Cet instrument, stérilisé au préalable au four Pasteur, s'est révélé extrêmement pratique et nous a permis, grâce à sa flexibilité, de « rabattre » la poudre au centre du mortier et d'obtenir ainsi

un mélange bien homogène, qualité indispensable, mais qu'il était difficile d'obtenir à cause de l'impossibilité d'addition d'une poudre colorée (carmin, bleu de méthylène, etc.), ces substances ayant par elles-mêmes une action pharmacodynamique sur l'organisme.

Des frottis effectués sur les microbes ayant subi le broyage nous ont montré après coloration au Ziehl-Nielson, des bacilles dans l'ensemble plus courts qu'à l'ordinaire, aux extrémités sectionnées, dont la cassure nette nous permettait de supposer une action efficace du broyage.

Le broyage étant effectué, on ajoute peu à peu, en agitant doucement, une solution contenant :

100 cm³ d'eau *distillée* stérilisée,
20 cm³ de sulfoformol.

On obtient ainsi un volume de 120 cm³, qui est donc double du volume de l'émulsion primitive, en eau physiologique à 9 ‰ de NaCl. Chacun de ces 120 cm³ contiendra donc :

— la moitié de la concentration primitive, soit

$$\frac{1 \text{ milliard}}{2} = 500 \text{ millions de bacilles de Koch,}$$

— et $\frac{5 \text{ g. } 40 \times 1000}{120} = 45 \text{ g. } \text{‰ de NaCl.}$

Le vaccin ainsi préparé, est réparti en ampoules stériles qui sont portées à l'étuve à 37° pendant 10 jours.

Au moment de l'emploi on a soin de ramener le taux de NaCl à 9 g. ‰, par dilution au 1/5^e, avec de l'eau *distillée* stérile sulfoformolée à 16 ‰. Chaque centimètre cube du vaccin contient alors : 100 millions de bacilles de Koch.

VACCIN N° 2

Il nous est apparu que le séjour de 11 heures à l'étuve à 54° des bacilles de Koch pour assurer la dessiccation nécessaire au broyage, pouvait amener une modification profonde de ces bacilles et de leurs propriétés antigènes. Aussi avons-nous essayé, pour la dessiccation, l'emploi du vide en présence de Ca Cl² fondu.

Le protocole de l'expérience est exactement le même que pour le premier vaccin : notre émulsion microbienne, ramenée au taux de un milliard de bacilles de Koch par centimètre-cube, a été iodée puis sulfoformolée dans les mêmes proportions que pour le vaccin n° 1. — Après centrifugation et rejet du liquide sur-

nageant, nous avons repris les culots de centrifugation dans le minimum d'eau physiologique à 98°/100. Ces divers résidus ont été décantés dans un mortier de pyrex stérile, soigneusement recouvert de plusieurs épaisseurs de gaze stérile.

Ce mortier est introduit le soir à 7 heures sous la cloche d'une machine pneumatique dans laquelle le vide est obtenu à l'aide d'une trompe à mercure. — Le lendemain matin, à 8 heures, nous avons constaté que le vide s'était parfaitement maintenu dans la cloche, et que le contenu du mortier était entièrement desséché. — Le broyage s'effectue de même que précédemment, en présence de chlorure de sodium stérilisé.

Après addition de 120 cm³ d'eau distillée sulfoformolée, on obtient un vaccin de même concentration que le précédent ; il renferme donc 500 millions de bacilles par centimètre cube et 45 gr. °/100 de NaCl.

Après répartition en ampoules stériles, celles-ci sont laissées à l'étuve à 37° pendant 10 jours, comme pour le vaccin précédent.

Au moment de l'emploi, le vaccin est dilué comme précédemment avec de l'eau distillée sulfoformolée de façon à obtenir une concentration en NaCl de 7 g. 50 °/100 — chaque centimètre-cube contient alors 100 millions de bacilles de Koch.

VACCIN N° 3

Dans leur étude sur l'action des lipoides des bacilles de Koch, Nègre et Bocquet ont constaté que « l'action favorable que les extraits bacillaires exercent sur la tuberculose des animaux de laboratoire relève uniquement des phosphatides. Les graisses, au contraire, et les substances ciro-grasseuses solubles dans l'acétone, provoquent une aggravation marquée du processus tuberculeux en activant la marche envahissante des lésions. »

Nous inspirant des divers travaux de ces auteurs et de leurs conclusions, nous avons modifié la préparation du vaccin n° 2 en faisant subir aux bacilles, après dessiccation et avant le broyage, un lavage à l'acétone.

La préparation de ce vaccin n° 3 a été la suivante : l'émulsion vaccinale, ramenée au taux de 1 milliard de bacilles par centimètre-cube, a été iodée, puis sulfoformolée comme précédemment. Après centrifugation et évaporation des culots de centrifugation dans le vide, nous avons traité les bacilles desséchés par l'acétone : le temps de contact a été de 12 heures, et la quantité totale d'acétone employée, de 200 cm³ répartis en 4 fois. L'évaporation complète a été obtenue par séjour d'une nuit à

l'étuve à 37° du mortier contenant les bacilles. — Après broyage, effectué le lendemain dans les mêmes conditions que précédemment, on a ajouté 120 cm³ d'eau distillée sulfoformolée. — Le vaccin ainsi obtenu, réparti en ampoules stériles, a été ensuite porté pendant 10 jours à 37°. — Chaque centimètre-cube de ce vaccin n° 3 contient 500 millions de bacilles et présente une concentration en NaCl de 45 gr. 0/100.

Le vaccin au moment de l'emploi est ramené comme précédemment au taux de 7 gr. 50 0/100 de NaCl, et contient 100 millions de bacilles de Koch par centimètre cube.

II. — EXPÉRIMENTATION DES VACCINS SUR LES LAPINS

Nous avons tuberculisé 3 séries de lapins : A, B et B'.

Ils ont tous été tuberculisés par voie veineuse à la veine marginale de l'oreille, et ont reçu 100.000 bacilles bovins virulents, souche Vallée.

1^o **Série A.** — Les animaux de cette série ont été inoculés le 30 octobre 1934 et traités par les vaccins 1 et 2. Les lapins 7, 8, 9 et 10 ne reçoivent aucun traitement et constituent les animaux témoins.

Au cours du premier mois, tous les animaux traités de cette série ont reçu 3 injections de vaccin espacées de 10 jours. — Ensuite nous avons fait deux groupes parmi les traités : le groupe 1, comprenant les lapins 1, 5 et 6, a reçu tous les cinq jours une injection sous-cutanée de vaccin, tandis que le groupe 2, formé des lapins 2, 3 et 4, n'a été traité que tous les 10 jours ; mais la quantité totale de bacilles injectés dans un même temps a été la même pour les deux groupes.

2^o **Série B.** — La tuberculisation, effectuée le 19 janvier 1935, a porté sur 6 lapins : les animaux 1 et 2 ont servi de témoins. Les lapins 3, 4, 5 et 6 étaient destinés à recevoir un traitement. Mais les animaux de cette série ont été frappés par le froid intense et une infection intestinale, et seuls ont survécu les témoins 1 et 2 et le traité 6 ; celui-ci a reçu tous les 5 jours des injections sous-cutanées du vaccin 3.

3^o **Série B'.** — Les lapins de la série B ayant succombé en majeure partie, nous tuberculisons, le 12 mars 1935, 9 lapins qui constituent la série B'.

Les lapins 7, 8, 9 et 10 ne reçoivent aucun traitement et servent de témoins tuberculeux.

Les animaux 1 et 2, constituant le groupe 1, sont traités parallèlement au lapin 6 (seul survivant traité de la série B) ; ils reçoivent tous les 5 jours une injection sous-cutanée de notre vaccin 3 (broyé et traité par l'acétone).

Les lapins 3, 4 et 5 constituent le groupe 2 : ils reçoivent tous les 10 jours une injection du même vaccin, mais la quantité totale de bacilles injectés dans un même temps a été la même pour les deux groupes.

— Série A —

1. LAPINS TÉMOINS TUBERCULEUX

LAPIN 7

Témoin tuberculeux, tuberculisé le 30 octobre 1934, par voie veineuse, avec 100.000 bacilles bovins virulents.

Examen des poids

Poids initial	2.620 gr.
— terminal	2.970 gr.
Augmentation de poids ...	350 gr. (+ 13,3 %).

Ce lapin n'a pas présenté la chute habituelle de poids après la tuberculisation ; son poids a progressivement augmenté jusqu'à sa mort. L'animal meurt le 23 février 1935, après 116 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Ce lapin présente, quelques heures avant sa mort, une hypertrophie notable de la tête : ses yeux, ouverts cependant, disparaissent sous le bourrelet important des paupières, ne laissant voir qu'une fente. — Nous abrégeons l'agonie de l'animal en lui faisant respirer quelques bouffées de chloroforme.

À l'autopsie : nous notons une hypertrophie notable des reins sans lésion apparente.

Foie : Hypertrophie considérable.

Rate : Normale.

Poumons : On constate une hypertrophie très nette des poumons qui sont adhérents à la paroi et aux autres organes du médiastin. — Le poumon droit est hépatisé, par contre le poumon gauche présente des bulles d'emphysème sur toute sa hauteur, mais plus particulièrement au sommet. — A ce niveau, en effet, la grosseur des bulles d'emphysème est telle qu'elles rappellent les vésicules de kyste hydatique du foie des lapins.

On note en outre quelques lésions caséifiées.

A cause de cet œdème de la tête, et de l'hypertrophie considérable des reins et surtout du foie, nous concluons à une mort par processus toxique, ayant entraîné une défense hépato-rénale et une hypertrophie consécutive de ces organes de défense.

LAPIN 8

Témoin tuberculeux, tuberculisé le 30 octobre 1934 par voie veineuse, avec 100.000 bacilles bovins virulents.

Examen des poids.

Poids initial	2.520 gr.
— minimum	2.250 gr. (17 jours après la tuberculisation).
— maximum	2.870 gr. (158 jours après la tuberculisation).
— terminal	2.550 gr.
Augmentation de poids ..	30 gr. (+ 1,5 %).

Ce lapin est tué le 30 avril 1935, après 183 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Reins, Rate, Foie : Ces trois organes présentent une hypertrophie notable, mais sans lésion macroscopique.

Poumons : Nous notons au contraire l'absence d'hypertrophie des poumons, sur lesquels on constate fort peu de lésions, mesurant 2 mm. de diamètre environ, et toutes en voie de caséification.

LAPIN 9

Témoin tuberculeux, tuberculisé le 30 octobre 1934 par voie veineuse avec 100.000 bacilles bovins virulents.

Examen des poids.

Poids initial	2.240 gr.
— terminal	1.710 gr.
Perte de poids	530 gr.

Ce lapin meurt le 26 novembre 1934, après 27 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Rate, Reins, Foie : Normaux.

Poumons : Nous notons une hypertrophie considérable des poumons qui présentent dans l'ensemble une coloration rose pâle. — Les lobes supérieurs des deux poumons ont un aspect aéré, emphysémateux, qui rappelle l'œdème aigu. Le lobe inférieur droit est hépatisé, et présente en outre de petits nodules caséifiés. — Nous prélevons du caséum pour des frottis sur lesquels nous faisons après fixation à l'alcool-éther des colorations de Gram et de Ziehl qui ne nous révèlent aucun germe ; les éléments cellulaires sont lysés ; nous concluons à la possibilité d'une para-pneumonie à ultra-virus indéterminé.

LAPIN 10

Témoin tuberculeux, tuberculisé le 30 octobre 1934 par voie veineuse, avec 100.000 bacilles bovins virulents.

Examen des poids

Poids initial	2.400 gr.
— minimum	poids initial.
— maximum	2.810 gr.
— terminal	2.750 gr.
Augmentation de poids	350 gr. (+ 14,5 %).

Ce lapin meurt le 17 janvier 1935, après 110 jours de vie utile.

La mort est due à une injection sous-cutanée d'eau oxygénée au 1/3, faite par erreur dans le but d'enrayer un chancre à anaérobies très important des oreilles. — L'animal meurt quelques minutes après la piqûre.

Résultats de l'autopsie. — Foie : Nous notons une hypertrophie très considérable de cet organe, ainsi que de fortes adhérences avec les organes voisins.

Rate : Très hypertrophiée, elle présente quelques marbrures et trois taches gris-blanchâtre de caséification, de 2 mm. de diamètre environ.

Reins : Hypertrophiés.

Poumons : Non hypertrophiés, légèrement décolorés, ils présentent un piqueté hémorragique généralisé. — Nous notons l'absence de lésions.

GROUPE 1

Lapins 1, 5 et 6

(Injections tous les 5 jours de vaccins 1 et 2.)

LAPIN 1

Tuberculisé le 30 octobre 1934 par voie veineuse, avec 100.000 bacilles bovins virulents.

Examen des poids.

Poids initial	2.850 gr.
— minimum	2.320 gr. (17 jours après la tuberculisation).
— maximum	2.925 gr. (100 jours après la tuberculisation).
— terminal	2.450 gr.
Perte de poids	400 gr. (— 14 %).

Traitement. — 7 jours après sa tuberculisation, soit le 6 novembre, cet animal reçoit 1 cm³ de vaccin n° 1 (desséché par la chaleur) contenant 20 millions de bacilles.

10 jours après, soit le 16 novembre, on injecte 1 cm³ du même vaccin, mais contenant 50 millions de bacilles.

Le 26 novembre, l'animal reçoit 1 cm³ du même vaccin contenant 100 millions de bacilles.

La quatrième piqûre a lieu le 6 décembre. On emploie à partir de ce moment exclusivement le vaccin n° 2, c'est-à-dire le vaccin préparé comme le vaccin n° 1, mais dont l'évaporation a été obtenue à l'aide du vide, et non de la chaleur.

L'animal reçoit donc à partir du 6 décembre jusqu'à sa mort une injection sous-cutanée dans les régions scapulaire ou lombaire, tous les 5 jours. — Cette injection est telle, que dans un mois, la totalité des bacilles injectés est de 250 millions.

L'animal a reçu en totalité : 1.375 millions de bacilles en 33 injections.

Ce lapin est tué le 30 avril 1935, après 183 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Rate, Reins, Foie : Hypertrophiés, sans lésion apparente.

Poumons : On note une hypertrophie très nette des poumons, qui

présentent des lésions généralisées d'emphysème : seul le lobe supérieur droit est hépatisé. — On constate aussi un piqueté hémorragique généralisé ; en outre, le poumon droit présente 6 lésions caséifiées de 2 mm. de diamètre environ ; le poumon gauche porte 5 lésions de mêmes dimensions et 2 plages de 4 mm. de diamètre environ.

Toutes ces lésions de caséification présentent un bourrelet de sclérose très net, en périphérie.

LAPIN 5

Tuberculisé par voie veineuse le 30 octobre 1934, avec 100.000 bacilles bovins virulents.

Examen des poids.

Poids initial	2.720 gr.
— minimum	2.590 gr. (27 jours après la tuberculisation).
— maximum	3.100 gr. (100 jours après la tuberculisation).
— terminal	2.850 gr.
Augmentation de poids ..	130 gr. (+ 4,8 %).

Le traitement a été exactement parallèle à celui du lapin 1.

L'animal est tué le 30 avril 1935, après 183 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Rate, Reins, Foie : Hypertrophiés, ils ne présentent aucune lésion apparente.

Poumons : Très hypertrophiés, ils présentent un aspect lardacé, des lésions de sclérose occupent la totalité du poumon.

LAPIN 6

Tuberculisé par voie veineuse le 30 octobre 1934, avec 100.000 bacilles bovins virulents.

Examen des poids

Poids initial	2.900 gr.
— minimum	2.570 gr. (27 jours après la tuberculisation).
— maximum	3.310 gr. (80 jours après la tuberculisation).
— terminal	3.100 gr.
Augmentation de poids ..	200 gr. (+ 6,9 %).

Le traitement a été parallèle à celui des lapins 1 et 5.

L'animal a donc reçu en totalité : 820 millions de bacilles en 19 injections.

Ce lapin meurt le 25 février 1935 après 118 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Reins, Rate, Foie : Très hypertrophiés, ils ne présentent aucune lésion apparente.

Poumons : On constate une très légère hypertrophie des poumons qui présentent aux sommets des lésions d'emphysème. — Sur le lobe supérieur gauche, on note une seule lésion caséifiée de 2 mm. de diamètre environ. — Le lobe supérieur droit présente une plage de 5 mm. de long sur 2 de large, indurée, non caséifiée.

GROUPE 2

Lapins 2, 3 et 4.

(Injections tous les 10 jours de vaccins 1 et 2.)

LAPIN 2

Tuberculisé par voie veineuse le 30 octobre 1934, avec 100.000 bacilles bovins virulents.

Examen des poids.

Poids initial	2.830 gr.
— minimum	2.700 gr. (27 jours après la tuberculisation).
— maximum	3.130 gr. (90 jours après la tuberculisation).
— terminal	2.820 gr.
Perte de poids	10 gr. (— 0,3 %).

Traitement. — Première injection le 6 novembre, soit 7 jours après la tuberculisation, de 1 cm³ de vaccin broyé et desséché à la chaleur (vaccin n° 1) contenant 20 millions de bacilles.

Deuxième injection le 16 novembre, de 1 cm³ du même vaccin, contenant 50 millions de bacilles.

Troisième injection le 26 novembre, de 1 cm³ du même vaccin, contenant 100 millions de bacilles.

A partir du 6 décembre inclus jusqu'à sa mort, l'animal reçoit très régulièrement tous les 10 jours une injection sous-cutanée du vaccin n° 2 (vaccin identique au vaccin n° 1, mais desséché au vide et non par la chaleur). Cette injection est de concentration telle que l'animal reçoit 250 millions de bacilles par mois.

Il a donc reçu en totalité : 1.170 millions de bacilles en 15 injections.

Ce lapin meurt le 9 avril 1935, après 162 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Reins, Foie, Rate : Normaux.

Poumons : Très légèrement hypertrophiés, les poumons ne présentent que quelques petites lésions caséifiées de 2 mm. de diamètre environ

LAPIN 3

Tuberculisé par voie veineuse le 30 octobre 1934, avec 100.000 bacilles bovins virulents.

Examen des poids

Poids initial	2.310 gr.
— minimum	2.160 gr. (17 jours après la tuberculisation).
— maximum	2.600 gr. (100 jours après la tuberculisation).
— terminal	2.600 gr.
Augmentation de poids ..	290 gr. (+ 12,5 %).

Traitement. — Ce lapin a reçu exactement le même traitement que le lapin 2 ; à sa mort, il avait reçu : 770 millions de bacilles, en 10 injections.

L'animal meurt le 15 février 1935, après 108 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Rate : Normale.

Foie : Très hypertrophié, il présente en outre un piqueté hémorragique important.

Reins : Très légèrement hypertrophiés, le rein droit présente deux petites lésions blanchâtres ; le gauche est d'apparence saine. — La vessie est hypertendue, l'urine hématurique. — On observe en outre une ectopie testiculaire.

Il semble donc qu'on se trouve en présence d'un processus toxique agissant sur les centres nerveux et excitant ces centres.

Poumons : Non hypertrophiés, ils présentent des lésions très localisées, non caséifiées. — On est en présence d'une quinzaine de plages de 1 à 3 mm. de diamètre environ, boursoufflées, rappelant des bulles d'emphyseme, et limitées dans leur pourtour par un liseré de sclérose.

LAPIN 4

Ce lapin meurt d'infection intestinale le 20 novembre, après 21 jours de vie utile.

A l'autopsie, tous les organes nous paraissent normaux, sauf le foie qui, très hypertrophié, présente un aspect décoloré, et un piqueté hémorragique généralisé.

Résumé. — Dans cette série A, nous relevons une augmentation de poids aussi bien chez les témoins que chez les traités.

La moyenne d'augmentation de poids a été :

de 9,7 % chez les témoins,

de 8,6 % chez les animaux du groupe 1 (injections de vaccin
tous les 5 jours),

et de 6,1 % chez les animaux du groupe 2 (traités tous les dix
jours).

Les lapins traités du groupe 1 avaient reçu en moyenne 1190 millions de bacilles en 28 injections, et ceux du groupe 2 : 970 millions de bacilles en 13 injections. Cette différence s'explique par les variations de la durée de vie utile dans les deux groupes de lapins traités : nous relevons en effet une survie moyenne de 161 jours après la tuberculisation pour les animaux traités du groupe 1, et de 135 jours pour les traités du groupe 2 et les témoins.

A l'autopsie des animaux de cette série A, nous n'avons pas relevé de différence bien nette entre les lésions organiques observées chez les animaux témoins et chez les animaux traités.

— Série B —

LAPINS TÉMOINS TUBERCULEUX

LAPIN 1

Lapin témoin tuberculeux, tuberculisé par voie veineuse le 19 janvier 1935, avec 100.000 bacilles bovins virulents.

Examen des poids

Poids initial	2.280 gr.
— minimum	2.260 gr. (9 jours après la tuberculisation).
— maximum	2.400 gr. (21 jours après la tuberculisation).
— terminal	2.390 gr. (
Augmentation de poids ..	110 gr. (+ 4,8 %).

Ce lapin meurt le 1^{er} avril 1935, après 73 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Rate, Rein, Foie : Normaux.

Poumons : Non hypertrophiés. Le poumon droit présente une légère hépatisation et deux plages caséifiées de 1 mm. de diamètre environ. Une autre lésion caséifiée mesure 3 mm. de diamètre. — Le poumon gauche ne présente aucune lésion, mais seulement un léger emphysème.

Depuis quelques jours le lapin présentait une importante diarrhée. La mort est donc vraisemblablement due à une infection intestinale.

LAPIN 2

Lapin témoin tuberculeux, tuberculisé par voie veineuse le 19 janvier 1935, avec 100.000 bacilles bovins virulents.

Examen de poids.

Poids initial	2.110 gr.
— minimum	1.900 gr. (77 jours après la tuberculisation).
— maximum	2.170 gr. (21 jours après la tuberculisation).
— terminal	1.960 gr.
Perte de poids	150 gr. (— 7,1 %).

Ce lapin meurt le 24 juin 1935, après 157 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Rate : Normale.

Reins : Non hypertrophiés, le rein droit présente deux granulations blanches de la taille d'une petite tête d'épingle.

Poumons : Très hypertrophiés, ils sont envahis par de nombreuses granulations caséifiées. — Nous notons, aux deux bases, la présence de larges plages entièrement caséifiées.

2. LAPINS TRAITÉS

LAPIN 6

Tuberculisé par voie veineuse le 19 janvier 1935, avec 100.000 bacilles bovins virulents.

Examen des poids.

Poids initial	2.530 gr.
— minimum	1.640 gr. (à sa mort).
— maximum	2.550 gr.
— terminal	1.640 gr.
Perte de poids	890 gr. (— 35,1 %).

Traitement. — Première injection : le 26 janvier, soit 7 jours après la tuberculisation, injection sous-cutanée de 1 cm³ de vaccin contenant 50 millions de bacilles.

On renouvelle tous les 5 jours la même injection jusqu'au 18 mai compris.

A partir du 23 mai inclus, on double les doses jusqu'au 11 juin compris, ce qui fait en totalité : 1.600 millions de bacilles injectés en 28 piqûres espacées de 5 jours.

Le traitement est terminé le 11 juin.

L'animal meurt le 26 juin 1935, après 159 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Rate, Foie : Normaux.

Reins : Non hypertrophiés. — Le rein droit présente deux lésions blanches, en relief, de la grosseur d'une petite tête d'épingle. — Le rein gauche paraît sain.

Poumons : Nous constatons une très légère hypertrophie des poumons, qui présentent une vingtaine de lésions caséifiées en leur centre ; mais ces lésions sont ourlées d'un bourrelet très net de sclérose. — On note sur le poumon droit de très nombreuses lésions d'emphysème.

— Série B' —

1. LAPINS TÉMOINS TUBERCULEUX

LAPIN 7

Témoin tuberculeux, tuberculisé par voie veineuse le 12 mars 1935, avec 100.000 bacilles bovins virulents.

Examen des poids.

Poids initial	1.950 gr.
— terminal	1.580 gr.
Perte de poids	370 gr. (— 18,9 %).

Ce lapin meurt le 3 mai 1935, après 52 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Foie : Non hypertrophié, il présente un léger piqueté hémorragique généralisé.

Rate : Enorme, son volume est égal à celui du foie ; elle est très fortement hémorragique.

Poumons : Non hypertrophiés.

On constate un épanchement purulent dans toute la plèvre droite et le péricarde. Le pus est blanc, crémeux, abondant, — renfermant

de nombreux lymphocytes — il nous a été impossible d'y mettre en évidence des bacilles de Koch, après coloration de Ziehl-Nilson.

Le poumon gauche présente une douzaine de lésions caséifiées, de 1 mm. de diamètre environ.

LAPIN 8

Témoin tuberculeux, tuberculisé par voie veineuse le 12 mars 1935, avec 100.000 bacilles bovins virulents.

Examen des poids

Poids initial	2.120 gr.
— minimum	poids terminal.
— maximum	2.420 gr. (46 jours après la tuberculisation).
— terminal	1.660 gr.
Perte de poids	460 gr. (— 21,7 %).

Ce lapin est tué le 3 juillet 1935, après 113 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Rate : Normale.

Foie : Hypertrophié, il ne présente aucune lésion macroscopique.

Reins : Hypertrophiés. — Le rein droit présente une tache blanchâtre, de la grosseur d'une petite tête d'épingle. — Le rein gauche ne présente aucune lésion apparente.

Poumons : Très hypertrophiés ; on constate la présence de très nombreuses lésions caséifiées, *diffuses*, généralisées. — Nous trouvons en outre aux deux sommets une large plaque d'emphysème de 5 mm./4 mm. environ.

LAPIN 9

Témoin tuberculeux, tuberculisé par voie veineuse le 12 mars 1935, avec 100.000 bacilles bovins virulents.

Examen des poids.

Poids initial	2.000 gr.
Poids minimum	poids terminal
— maximum	2.450 gr. (77 jours après la tuberculisation).
— terminal	1.915 gr.
Perte de poids	15 gr. (— 0,75 %).

Ce lapin n'a pas présenté la chute classique de poids après sa tuberculisation. Il s'est maintenu très longtemps autour de 2.300 grammes, et n'a diminué que quelques jours avant sa mort.

L'animal est tué le 3 juillet 1935, après 113 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Rate : Normale.

Reins, Foie : Normaux.

Poumons : Non hypertrophiés, ils présentent seulement sur le lobe supérieur gauche deux petites granulations en voie de caséification et deux granulations sur le poumon droit.

Cet animal témoin est donc très peu atteint : il s'agit sans doute là d'une résistance propre à l'animal.

LAPIN 10

Témoin tuberculeux, tuberculisé par voie veineuse le 12 mars 1935, avec 100.000 bacilles bovins virulents.

Examen des poids.

Poids initial	2.250 gr.
— minimum	poids terminal.
— maximum	2.560 gr. (45 jours après la tuberculisation).
— terminal	1.340 gr.
Perte de poids	910 gr. (— 40,4 %).

L'animal meurt le 26 juin 1935, après 106 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Reins : Non hypertrophiés ; le rein droit présente une lésion blanche de 2 mm. de diamètre environ.

Rate : Hypertrophiée, elle présente trois lésions caséifiées de 1 mm. de diamètre environ.

Foie : Normal.

Poumons : On trouve à l'autopsie 5 à 10 cm³ de liquide pleural légèrement hémorragique, non purulent. — Le poumon droit, très atteint, montre de très nombreuses lésions caséifiées, diffuses, sans réaction de sclérose, rappelant en tous points les lésions constatées chez le lapin témoin 8. — On retrouve sur le poumon gauche les mêmes lésions que sur le poumon droit, mais elles y sont un peu moins nombreuses.

2. LAPINS TRAITÉS

(Injections de vaccin tous les 5 jours.)

GROUPE 1

LAPINS 1 et 2

(Injection de vaccin 3 tous les 5 jours.)

LAPIN 1

Tuberculisé par voie veineuse le 12 mars 1935, avec 100.000 bacilles bovins virulents.

Examen des poids.

Poids initial	2.820 gr.
— minimum	poids terminal.
— maximum	2.980 gr. (45 jours après la tuberculisation).
— terminal	1.870 gr.
Perte de poids	950 gr. (— 33,6 %).

Traitement. — La première injection a lieu le 18 mars, soit 6 jours après la tuberculisation. C'est une injection sous-cutanée de 1 cm³ du vaccin contenant 50 millions de bacilles.

Les injections suivantes ont lieu régulièrement tous les 5 jours, jusqu'au 18 mai inclus, à raison de 50 millions de bacilles par piqure tou-

jours. — A partir du 23 mai inclus jusqu'au 11 juin compris, on double les doses : on injecte donc tous les 5 jours 100 millions de bacilles.

Le traitement est terminé le 11 juin. — L'animal a reçu en totalité un milliard de bacilles en 17 piqûres espacées de 5 jours.

Ce lapin meurt le 25 juin 1935, après 105 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie : Reins, Rate, Foie : Normaux.

Poumons : Très hypertrophiés, les poumons présentent sur toute leur surface de très nombreuses lésions caséifiées. — Le lobe supérieur droit, seul, est peu atteint ; le lobe supérieur gauche présente de grosses lésions d'emphysème.

LAPIN 2

Tuberculisé par voie veineuse le 12 mars 1935, avec 100.000 bacilles bovins virulents.

Examen des poids.

Poids initial	1.900 gr.
— minimum	poids terminal.
— maximum	2.030 gr. (45 jours après la tuberculisation).
— terminal	1.180 gr.
Perte de poids	720 gr. (— 37,8 %).

Traitement : — Il a été en tous points parallèle à celui du lapin 1. L'animal meurt le 26 juin 1935, après 106 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Rate, Foie : Normaux.

Reins : Non hypertrophiés, ils présentent tous les deux une granulation blanche de la grosseur d'une tête d'épingle.

Poumons : Non hypertrophiés. — On trouve aux deux bases quelques lésions d'emphysème, très localisés. — Le lobe supérieur droit est hépatisé et présente sur son bord externe une plage blanche, indurée, de 5 mm. / 4 mm. environ. — Le lobe supérieur gauche est aussi induré.

Dans l'ensemble, on ne note que quelques granulations en voie de caséification.

GROUPE 2

LAPINS 3, 4 et 5

(Injection de vaccin 3 tous les 10 jours.)

LAPIN 3

Tuberculisé par voie veineuse le 12 mars 1935, avec 100.000 bacilles bovins virulents.

Examen des poids.

Poids initial	2.350 gr.
— minimum	poids terminal.
— maximum	2.610 gr. (45 jours après l'inoculation).
— terminal	1.500 gr.
Perte de poids	850 gr. (— 36,1 %).

Traitement. — La première injection a lieu le 18 mars, soit 6 jours après l'inoculation — c'est une injection sous-cutanée de 1 cm³ de vaccin contenant 100 millions de bacilles. — L'animal reçoit ensuite, régulièrement *tous les 10 jours*, jusqu'au 18 mai inclus, une injection sous-cutanée de 100 millions de bacilles.

Le 28 mai, le 6 juin et le 16 juin, l'animal reçoit une injection de vaccin contenant 200 millions de bacilles.

Le traitement est interrompu le 16 juin. L'animal a reçu à ce moment en totalité : 1.300 millions de bacilles en 10 injections espacées de 10 jours.

L'animal est tué le 3 juillet 1935, après 113 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Foie, Rate : Hypertrophiés, ils ne présentent aucune lésion apparente.

Reins : Le rein droit présente une granulation blanche de 1 mm. de diamètre environ. — Sur le rein gauche on trouve une lésion blanche de 2 mm. de diamètre environ. — Les deux reins sont en outre notablement hypertrophiés.

Poumons : Hypertrophiés, ils présentent de nombreuses légions caséifiées de 1 mm. de diamètre, très nettement localisées et entourées d'un bourrelet de sclérose. — Aux deux bases, on constate en outre quelques éisions d'emphysème.

LAPIN 4

Tuberculisé par voie veineuse le 12 mars 1935, avec 100.000 bacilles bovins virulents.

Examen des poids.

Poids initial	1.820 gr.
— minimum	poids terminal.
— maximum	2.530 gr. (45 jours après la tuberculisation).
— terminal	1.700 gr.
Perte de poids	120 gr. (— 6,6 %).

Traitement. — Il a été en tous points parallèle à celui des lapins 3 et 5. Ce lapin est tué le 3 juillet 1935, après 113 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Rate, Foie : Normaux.

Reins : Légèrement hypertrophiés, ils ne présentent aucune lésion apparente.

Poumons : Non hypertrophiés, ils montrent quelques rares lésions caséifiées, très localisées, avec un bourrelet de sclérose très net encadrant les lésions.

LAPIN 5

Tuberculisé par voie veineuse le 12 mars 1935, avec 100.000 bacilles bovins virulents.

Examen des poids.

Poids initial	2.110 gr.
— minimum	poids terminal.
— maximum	2.630 gr. (45 jours après la tuberculisation).
— terminal	1.960 gr.
Perte de poids	150 gr. (— 7,1 %).

Traitement. — Il a été en tous points parallèle à celui des lapins 3 et 4. L'animal est tué le 3 juillet 1935, après 113 jours de vie utile.

Résultats de l'autopsie. — Rate, Foie : Normaux.

Reins : Légèrement hypertrophiés, ils ne présentent aucune lésion apparente.

Poumons : Ils sont très légèrement hypertrophiés, On ne constate qu'une seule petite lésion caséifiée de 1 mm. de diamètre environ, et quelques lésions d'emphysème.

Résumé. — Pour les lapins traités avec le vaccin n° 3, nous constatons une *survie* plus nette chez les lapins traités par rapport aux animaux témoins. — Dans la série B, les deux témoins ont une durée moyenne de vie utile de 115 jours alors que le traité mourait 159 jours après sa tuberculisation. — Dans la série B', la durée moyenne de vie utile a été de 96 jours pour les témoins et de 110 jours pour les traités. — Parmi les témoins, 2 sur 4 ont été sacrifiés après 113 jours de vie utile ; chez les traités, nous notons que *tous* les animaux du groupe 2 (injections de vaccin tous les 10 jours) ont été sacrifiés après 113 jours de vie utile.

On assiste à une chute de poids chez tous les lapins traités par le vaccin 3. Dans la série B, la chute moyenne de poids a été pour les témoins de 1,2 % et pour le traité de 35,1 %.

Dans la série B', les témoins accusent une perte de poids de 20,4 % ; chez les animaux du groupe 1 (injections de vaccin tous les 5 jours) la chute de poids est de 35,7 % ; elle n'est que de 16,6 % chez les lapins du groupe 2 (traités tous les 10 jours).

Si nous comparons les lésions observées à l'autopsie chez les animaux traités 3, 4 et 5 (série B', groupe 2) et 6 (série B), avec celles observées à l'autopsie des lapins témoins 8 et 10 (série B') et 2 (série B), nous constatons toujours des lésions diffuses, mal circonscrites, chez les animaux témoins, alors que les traités présentent des lésions limitées nettement par un *bourrelet de sclérose*, et pour lesquelles l'organisme a toujours fait un essai de *localisation*.

Cette dernière constatation établit une différence très nette entre les animaux traités et les animaux témoins.

III. — EXPÉRIMENTATION DES VACCINS SUR LES COBAYES

Nous avons tuberculisé trois séries de cobayes : A, B et C.

Ils ont tous été tuberculisés par voie sous-cutanée, à la face interne de la cuisse *droite*, à l'aide de bacilles humains virulents (souche Ratti).

Les animaux de la série A, inoculés le 31 octobre 1934 à l'aide de 30.000 bacilles, nous ont servi à notre essai de traitement de la tuberculose expérimentale par les vaccins 1 et 2. — De même que pour les lapins de la série A, nous avons réparti ces cobayes en deux groupes, le groupe A, comprenant les cobayes traités tous les 5 jours, et le groupe B étant formé des animaux injectés tous les 10 jours — mais la quantité totale de bacilles injectés est, dans un même temps, la même pour les deux groupes.

Le 16 mars 1935, nous tuberculisons une deuxième série de cobayes (série B) qui sont traités par le vaccin 3. — De même que pour la série précédente, nous répartissons les animaux en deux groupes : les animaux du groupe A sont traités tous les 5 jours, ceux du groupe B tous les 10 jours.

Sur une troisième série (série C) nous avons essayé un traitement préventif et curatif de la tuberculose expérimentale à l'aide du vaccin 3.

— Série A —

Le 31 octobre 1934, 13 cobayes sont tuberculisés par voie sous-cutanée avec 1 cm³ d'émulsion de bacilles humains virulents contenant 30.000 bacilles. L'inoculation a lieu sous la peau de la cuisse droite. — Les cobayes sont numérotés.

Les cobayes 9, 10, 11, 12, 13, ne subissent aucun traitement et constituent les animaux témoins.

Le traitement des cobayes 1, 2, 3 et 7 (groupe A) est semblable en tous points à celui des lapins 1, 5 et 6 de la série A (voir pages 57-58).

De même, les cobayes 4, 5, 6 et 8 (groupe B) reçoivent le même traitement que les lapins 2, 3 et 4 de la série A (voir pages 59-60).

Nous notons que les cobayes 7 et 8 meurent 30 jours après la tuberculisation : la mort est due à une infection intestinale. L'autopsie ne révèle aucune lésion des organes ; seuls les ganglions inguinaux à droite présentent les dimensions d'un grain de millet.

1. COBAYES TÉMOINS TUBERCULEUX

COBAYE 9

Examen des poids.

Poids initial	425 gr.
— minimum	à sa mort.
— maximum	430 gr. (45 jours après sa tuberculisation).
— final	305 gr.
Perte de poids	120 gr. (— 28,2 %).

Mort le 21 janvier (82 jours de vie utile).

Examen des ganglions. — 16 novembre : On note, 16 jours après l'inoculation, l'apparition d'un petit ganglion inguinal droit de la grosseur d'un grain de millet.

26 novembre : Le ganglion atteint la grosseur d'un gros grain de chanvre.

6 décembre : Le ganglion présente le volume d'un pois.

15 décembre : A côté du premier ganglion qui conserve la grosseur d'un pois, apparaît un deuxième ganglion de la grosseur d'un petit grain de millet.

26 décembre : Pas de modification. — On observe, 56 jours après la tuberculisation, la fistulisation d'une tumeur formée au point d'inoculation.

7 janvier : Pas de modification sensible.

17 janvier : Etat stationnaire — le pus continue à sortir abondamment par la fistule.

Résultats de l'autopsie. — Ganglions inguinaux : Ils sont formés de deux groupes, l'un de la grosseur d'un pois, l'autre formé de trois petits ganglions présentant chacun la grosseur d'une petite tête d'épingle.

Ganglions lombaires : Ils sont de la grosseur d'une tête d'épingle.

Rate : Hypertrophiée (5 cm. 5/1 cm.), elle présente plusieurs nodules caséifiés de 1 à 2 mm. de diamètre.

Foie : Hypertrophié, nous notons la présence de quelques fines granulations caséifiées.

Poumons : Peu hypertrophiés, ils sont piquetés de fines granulations grises et portent un gros ganglion trachéo-bronchique.

COBAYE 10

Examen des poids

Poids initial	625 gr.
— minimum	470 gr. (27 jours après l'inoculation).
— maximum	à sa mort.
— final	760 gr.
Augmentation de poids ...	135 gr. (+ 21,6 %).

Tué le 12 février (104 jours de vie utile).

Examen des ganglions. — 16 novembre : Apparition d'un ganglion inguinal droit de la grosseur d'un grain de millet, 16 jours après la tuberculisation.

26 novembre : Nous notons l'apparition d'un deuxième ganglion — à côté du précédent — ; l'un a la grosseur d'un grain de millet, l'autre d'un grain de chanvre.

6 décembre : Un troisième ganglion apparaît. — Chacun des ganglions présente alors respectivement la grosseur d'un petit pois, d'un petit grain de chanvre, et d'un petit grain de millet.

15 décembre : L'état des ganglions reste stationnaire, mais une grosse fistule est formée au point d'inoculation.

26 décembre : Nous constatons la présence d'un ganglion du volume d'un pois chiche, — un autre du volume d'un pois, — et en arrière, une masse mal individualisée.

7 janvier : Les ganglions précédents se réunissent en un seul qui s'arrondit et présente le volume d'une noisette — le chancre d'inoculation continue à suppurer abondamment.

17 janvier : Le ganglion lui-même se fistulise, et évacue son contenu à l'extérieur.

28 janvier : A droite, état stationnaire. On sent à gauche un empâtement.

9 février : Pas de modification à droite. A gauche, s'est individualisé un ganglion du volume d'un grain de chanvre.

Ce cobaye mâle est tué le 12 février 1935, après 104 jours de vie utile.

Nous sacrifions l'animal afin de comparer les résultats de l'autopsie à ceux des cobayes traités 1, 2, 4 et 5 morts à ce même moment.

Résultats de l'autopsie. — Ganglions inguinaux : ils présentent le volume d'une noisette à droite, d'un grain de chanvre à gauche. — Dans la région crurale droite, on trouve une énorme poche de pus caséifié de la grosseur d'une petite noix ; enkystée dans la profondeur des muscles de la cuisse, nous constatons la présence d'une deuxième poche de pus caséifié, de la grosseur d'une olive.

Rate, Foie : Hypertrophiés, mais aucune lésion apparente.

Poumons : Non hypertrophiés, ils présentent très peu de lésions : quelques granulations grises seulement, dont le centre est caséifié. Nous notons la présence d'un gros ganglion trachéo-bronchique (2 cm. / 1 cm.).

COBAYE 11

Examen des poids.

Poids initial	410 gr.
— minimum	poids initial.
— maximum	510 gr. (45 jours après l'inoculation).
— final	480 gr.

Augmentation de poids ... 70 gr. (+ 17 %).

Tué le 13 février (105 jours de vie utile).

Examen des ganglions. — 16 novembre : Apparition, 16 jours après la tuberculisation, d'un ganglion inguinal droit de la grosseur d'un grain de millet.

26 novembre : Le ganglion précédent atteint le volume d'un gros grain de millet.

6 décembre : Nous notons la présence d'un ganglion de la grosseur d'un gros grain de chanvre.

16 décembre : Apparition d'un deuxième ganglion à côté du précédent. L'un a la grosseur d'un gros grain de chanvre, l'autre d'un gros grain de millet.

26 décembre : Etat stationnaire. Nous notons la présence d'une grosse tumeur formée au point d'inoculation, non fistulisée encore.

7 janvier : Fistulisation de la tumeur. Etat stationnaire des ganglions.

17 janvier : Etat stationnaire.

28 janvier : Les ganglions conservent le même volume ; la fistule est cicatrisée.

9 février : Les deux ganglions précédents fusionnent en une masse unique du volume d'un très gros pois. — A gauche, apparaît un empâtement au milieu duquel roule un ganglion du volume d'un grain de millet.

Résultats de l'autopsie. — Ganglion inguinal : à droite, il présente les dimensions d'un très gros pois ; à gauche, d'un grain de millet.

Ganglion mésentérique : 2 cm. / 1 cm.

Rate : Hypertrophiée, elle est piquetée de fines granulations blanches.

Foie : Très hypertrophié, il présente quelques larges plages de pus blanc et de pus jaunâtre, dont l'une atteint 2 cm. 5 / 0 cm. 5. Une portion de lobe est indurée. On note à l'autopsie l'importance des adhérences qui relient le foie au diaphragme, à l'intestin et au gros ganglion mésentérique.

Poumons : Non hypertrophiés, ils sont très peu atteints ; ils présentent seulement 4 petites granulations grises non caséifiées, et portent un ganglion trachéo-bronchique de 1 cm. / 0 cm. 5 environ.

COBAYE 12

Examen des poids.

Poids initial	475 gr.
— minimum	470 gr.
— maximum	625 gr. (à sa mort).
— final	625 gr.

Augmentation de poids ... 50 gr. (+ 10,5 %).

Mort le 21 mars (142 jours de vie utile).

Ce cobaye n'a pas présenté la chute classique de poids après son inoculation ; son poids a été très régulièrement augmenté depuis la tuberculisation jusqu'à sa mort.

Examen des ganglions. 16 novembre : Apparition d'un ganglion inguinal droit de la grosseur d'un grain de millet, 16 jours après la tuberculisation.

26 novembre : Etat stationnaire.

6 décembre : Un deuxième ganglion apparaît à côté du premier ; l'un présente alors la grosseur d'un grain de chanvre, l'autre d'un grain de millet.

15 décembre : Etat stationnaire des ganglions autour desquels on découvre à la palpation un très gros empâtement. Un chancre d'inoculation commence à suppurer. — Cet état se maintient sans modification jusqu'au 28 janvier.

28 janvier : Les ganglions atteignent respectivement la grosseur d'un pois et d'un grain de chanvre.

9 février : La fistule est cicatrisée. On constate à la palpation un très gros empâtement s'étendant sur une surface de 4 cm. de diamètre ; dans cet empâtement on sent rouler trois ganglions, mais il est impossible d'individualiser nettement leur forme et leurs dimensions. A gauche apparaît un empâtement.

20 février : On peut préciser au milieu de l'empâtement, à droite, la forme de trois ganglions qui ont respectivement le volume d'un gros pois, d'un pois et d'un grain de millet. A gauche, nous notons la présence d'un ganglion de la grosseur d'un grain de millet.

27 février : Pas de modification à droite. A gauche, le ganglion atteint les dimensions d'un grain de chanvre.

Cet état se maintient stationnaire jusqu'à la mort de l'animal.

Résultats de l'autopsie. — La réaction ganglionnaire domine nettement.

Ganglions inguinaux : La masse ganglionnaire est formée à droite, par trois ganglions dont les dimensions sont celles d'un très gros pois, d'un pois et d'un grain de millet ; à gauche, on trouve un ganglion de la grosseur d'un grain de chanvre.

Rate : Hypertrophiée (4 cm. 5/1 cm. 5) ; elle présente des taches blanchâtres.

Foie : Hypertrophié, il présente l'aspect du foie de toxémie : non friable, décoloré, il est parsemé d'un piqueté hémorragique ; de fortes adhérences le relient à l'intestin et à un ganglion mésentérique gros comme une noisette.

Poumons : Très peu hypertrophiés, ils sont parsemés d'un piqueté hémorragique, et ne présentent que deux lésions caséifiées de 2 mm. de diamètre environ. Nous notons la présence d'un ganglion trachéobronchique de 1 cm. 5 de diamètre.

COBAYE 13

Examen des poids.

Poids initial	320 gr.
— minimum	poids initial.
— maximum	poids terminal.
— terminal	460 gr.
Augmentation de poids ...	140 gr. (+ 43,7 %).

Mort le 20 mars (141 jours de vie utile).

On peut, au sujet de la courbe de poids de ce cobaye, faire la même remarque que pour le cobaye 12 (augmentation progressive de poids sans chute après l'inoculation).

Examen des ganglions. — 16 novembre : Apparition d'un ganglion inguinal droit de la grosseur d'un grain de millet, 16 jours après l'inoculation.

26 novembre : Le ganglion atteint la taille d'un gros grain de millet.

6 décembre : Etat stationnaire.

16 décembre : On note l'apparition d'un deuxième ganglion à côté du premier. L'un a la taille d'un grain de millet, l'autre d'un grain de chanvre.

26 décembre : Etat stationnaire des ganglions. Une tumeur crurale, formée au point d'inoculation mais non encore fistulisée, atteint le volume d'une noisette.

7 janvier : La tumeur crurale est fistulisée. A la palpation, les ganglions paraissent régresser légèrement : on ne sent plus en effet qu'un grain de chanvre au milieu d'un empâtement.

17 janvier : Etat stationnaire.

28 janvier : Au milieu d'un empâtement on sent rouler à la palpation un ganglion du volume d'un pois.

9 février : On constate la présence d'un ganglion de la grosseur d'un gros pois au milieu d'un empâtement important. Le chancre d'inoculation continue à suppuré abondamment. A gauche, apparaît un empâtement.

20 février : A droite, état stationnaire. Un ganglion du volume d'un grain de millet s'individualise au milieu de l'empâtement gauche.

1^{er} mars : Pas de modification.

10 mars : Au milieu d'un empâtement diffus, à droite, on sent rouler deux ganglions dont les dimensions sont celles d'un gros pois et d'un pois moyen. A gauche, le ganglion atteint le volume d'un grain de chanvre.

Résultats de l'autopsie. — Ils sont en tous points semblables à ceux du cobaye 12. La réaction ganglionnaire domine nettement, les poumons sont très peu touchés. — Les adhérences qui reliaient le foie à tous les organes voisins sont extrêmement importantes.

2^e COBAYES TRAITÉS

Groupe A.

Cobayes 1, 2 et 3.

(Injections de vaccin 1 et 2 tous les 5 jours.)

COBAYE 1

Examen des poids.

Poids initial	540 gr.
— minimum	440 gr. (poids terminal).
— maximum	620 gr. (45 jours après la tuberculisation).
— final	440 gr.
Perte de poids	100 gr. (— 18,5 %).

Mort le 11 février 1935 (102 jours de vie utile).

Examen des ganglions. — 16 novembre : 16 jours après la tuberculisation, nous observons l'apparition d'un ganglion inguinal droit de la grosseur d'un grain de millet.

26 novembre : A côté du ganglion précédent apparaît un autre ganglion de la même taille.

6 décembre : Nous notons la présence de deux ganglions : l'un de la grosseur d'un grain de chanvre, l'autre d'un grain de millet.

15 décembre : L'état des ganglions reste stationnaire jusqu'au 7 janvier.

7 janvier : Une tumeur, formée au point d'inoculation, s'est résorbée lentement, sans fistulisation. Les deux ganglions observés précédemment se sont réunis en un seul de la grosseur d'un gros grain de chanvre.

14 janvier : Le ganglion précédent paraît se diviser en deux petits grains de chanvre.

28 janvier : L'état des ganglions est stationnaire.

9 février : Nous notons la présence de deux ganglions, l'un de la grosseur d'un grain de chanvre, l'autre d'un grain de millet (100 jours après la tuberculisation).

La mort semble due au froid et à une infection intestinale ; elle coïncide en effet avec celle des cobayes 2, 4 et 5 et de plusieurs lapins.

Le traitement est en tous points parallèle à celui des cobayes 2 et 3 de la même série, et des lapins 1, 5 et 6 de la série A, soit :

6 jours après sa tuberculisation (6 novembre 1934), ce cobaye reçoit 1 cm³ de vaccin n° 1 (desséché par la chaleur pendant 11 heures à l'étuve, à 55°), contenant 20 millions de bacilles.

10 jours après, soit le 16 novembre, 1 cm³ du même vaccin mais contenant 50 millions de bacilles.

Le 26 novembre, il reçoit 1 cm³ du même vaccin contenant 100 millions de bacilles.

La quatrième piqûre a lieu le 6 décembre. — A partir de ce moment, on emploie exclusivement le vaccin n° 2, c'est-à-dire le vaccin préparé comme le vaccin n° 1, mais dont l'évaporation s'est faite à l'aide du vide, et non par la chaleur.

L'animal reçoit à partir du 6 décembre jusqu'à sa mort une injection sous-cutanée tous les 5 jours, telle que dans un mois la totalité des bacilles injectés soit de 250 millions.

Il a donc reçu en totalité 670 millions de bacilles en 15 injections.

Résultats de l'autopsie. — Ganglions : Les deux ganglions inguinaux droits atteignent la grosseur de deux grains de chanvre ils sont absents à gauche. Les ganglions lombaires sont inexistantes.

Rate : Hypertrophiée (3 cm. 5/1 cm. 5), elle ne présente aucune lésion apparente.

Foie : Il est hypertrophié, mais on ne note aucune lésion macroscopique.

Poumons : Non hypertrophiés, ils présentent quelques granulations grises, dont une seule est caséifiée en son centre. Nous notons la présence d'un ganglion trachéo-bronchique de 1 cm. /1 cm. 5.

COBAYE 2

Examen des poids.

Poids initial	455 gr.
— minimum	poids initial.
— maximum	530 gr. (45 jours après sa tuberculisation).
— terminal	520 gr.
Augmentation de poids ...	65 gr. (+ 14,3 %).

Mort le 12 février (103 jours de vie utile).

Ce cobaye n'a pas présenté, de même que les témoins 12 et 13, la chute classique de poids après sa tuberculisation. Son poids a augmenté progressivement jusqu'au 15 décembre. A partir de ce moment, le poids se maintient autour de 500 grammes pour remonter à 520 grammes à partir du 28 janvier.

Examen des ganglions. — 16 novembre : Un ganglion inguinal droit, de la grosseur d'un grain de millet, apparaît 16 jours après la tuberculisation.

26 novembre : Le ganglion atteint la grosseur d'un grain de chanvre.

6 décembre : Un deuxième ganglion apparaît à côté du premier. L'un présente la grosseur d'un petit pois, l'autre d'un petit flageolet.

15 décembre : Nous sentons nettement à la palpation trois ganglions dont les dimensions respectives sont celles d'un gros grain de millet, d'un petit grain de millet et d'un petit flageolet.

26 décembre : Nous ne retrouvons plus que deux ganglions : l'un de la taille d'un flageolet, l'autre d'un pois chiche. — Un chancre d'inoculation suppure depuis le 19 décembre.

7 janvier : Etat stationnaire.

14 janvier : Un troisième ganglion apparaît à côté des deux précédents ; leurs dimensions respectives sont celles d'un flageolet, d'un pois et d'un grain de millet.

28 janvier : A droite, l'état des ganglions reste le même jusqu'au 12 février. — A gauche, s'individualise au milieu d'un empâtement un ganglion du volume d'un grain de chanvre. — Le chancre d'inoculation continue à supurer abondamment.

La mort semble due, de même que pour les cobayes 1, 4 et 5, au froid et à une infection intestinale.

Le traitement a été absolument parallèle à celui des cobayes 1 et 3.

Résultats de l'autopsie. — Ganglion inguinal : La masse inguinale droite sclérosée, mesure environ 3 cm. / 1 cm. — A gauche, grain de chanvre.

Rate : Hypertrophiée (4 cm. / 1 cm. 5), elle présente des plages de pus caséifiées, autour desquelles s'est développé un bourrelet de sclérose très net.

Foie : Nettement hypertrophié, il porte en outre trois plages de pus blanchâtre. — On observe de fortes adhérences reliant le foie, la rate et l'intestin.

Poumons : Ils sont piquetés de très fines granulations grises, dont aucune n'est arrivée encore au stade de caséification. On note seulement une très légère hypertrophie de l'organe. — Le ganglion trachéo-bronchique mesure 1 cm. de diamètre environ.

COBAYE 3

Examen des poids.

Poids initial	530 gr.
— minimum	500 gr. (26 jours après la tuberculisation).
— maximum	670 gr. (100 jours après la tuberculisation).
— final	560 gr.
Augmentation de poids ...	30 gr. (+ 5,6 %).

Mort le 13 mars (134 jours de vie utile).

Examen des ganglions. — 22 novembre : Apparition d'un ganglion inguinal droit de la grosseur d'un grain de millet, 22 jours après l'inoculation.

26 novembre : Le ganglion atteint la grosseur d'un grain de chanvre.

6 décembre : Un deuxième ganglion apparaît à côté du premier ; l'un présente le volume d'un gros grain de chanvre, l'autre d'un grain de millet.

15 décembre : Les deux ganglions précédents ont fusionné en un seul, de la grosseur d'un petit pois.

21 décembre : L'état des ganglions est stationnaire ; un chancre d'inoculation commence à supurer.

26 décembre : On note la présence d'un gros pois bien individualisé au milieu d'un très gros empâtement.

7 janvier : Le ganglion atteint le volume d'un très gros pois.

14 janvier : Le chancre d'inoculation continue à suppuré abondamment. — Le ganglion atteint le volume d'un gros pois chiche (74 jours après la tuberculisation).

28 janvier : État stationnaire. La fistule est cicatrisée.

9 février : Le ganglion, du volume d'une noisette, se crève ; une grande quantité de pus est évacuée.

20 février : Le ganglion continue à suppuré, la fistule est rougeâtre, à bords décollés. — A gauche apparaît un ganglion de la grosseur d'un grain de millet.

1^{er} mars : État stationnaire à droite. — A gauche, le ganglion atteint le volume d'un grain de chanvre.

Il a reçu le même traitement que les cobayes 1 et 2.

Résultats de l'autopsie. — La réaction ganglionnaire est très intense : outre les ganglions inguinaux suppurés, nous notons la présence d'un ganglion lombaire droit de la grosseur d'une noisette ; le gauche a les dimensions d'un pois. — Dans le creux axillaire droit, nous constatons la présence d'un ganglion du volume d'un gros pois. — Un ganglion mésentérique, sclérosé, atteint les dimensions d'une noix.

La rate, hypertrophiée (5 cm. 5/1 cm. 5), ne présente aucune lésion macroscopique.

Foie : Il est hypertrophié, et porte quelques taches caséifiées. — D'énormes adhérences le reliaient aux organes voisins et au gros ganglion mésentérique.

Poumons : Ils sont très peu atteints, non hypertrophiés, le lobe gauche se montre presque sain. Ils sont hémorragiques, et, l'autopsie ayant eu lieu une heure à peine après la mort, il semble que ce sont bien des lésions hémorragiques et non pas des lividités cadavériques. — Le lobe droit présente en outre un piqueté très fin de granulations grises non caséifiées. — Les poumons portent un ganglion trachéo-bronchique caséifié de 1 cm. de diamètre environ.

Groupe B.

Cobayes 4, 5 et 6.

(Injections de vaccin 1 et 2 tous les 10 jours.)

COBAYE 4

Examen des poids.

Poids initial	565 gr.
— minimum	450 gr. (56 jours après l'inoculation).
— maximum	590 gr. (89 jours après l'inoculation).
— terminal	580 gr.
Augmentation de poids ...	15 gr. (+ 2,6 %).

Mort le 12 février (104 jours de vie utile).

Examen des ganglions. — 16 novembre : On sent rouler nettement, à la palpation, au milieu d'un empâtement, un ganglion inguinal droit de la grosseur d'un petit grain de millet. — L'état de ce ganglion reste stationnaire jusqu'au 9 février, soit 100 jours après l'inoculation.

9 février : On note la présence de quatre ganglions dont les dimensions respectives sont : un petit flageolet, un petit pois, et deux grains de millet.

Ce cobaye n'a jamais présenté de chancre d'inoculation.

L'évolution ganglionnaire, comparée à celle des cobayes témoins, est donc ici nettement retardée.

La mort est due au froid et à une infection intestinale.

Le traitement a été en tous points parallèle à celui des cobayes 5 et 6 de la même série, et des lapins 2, 3 et 4 de la série A.

L'animal reçoit donc sa première injection le 6 novembre, soit 7 jours après sa tuberculisation. On injecte 1 cm³ de vaccin n° 1 contenant 20 millions de bacilles.

Deuxième injection le 16 novembre, de 1 cm³ du même vaccin contenant 50 millions de bacilles.

Troisième injection le 26 novembre, de 1 cm³ du même vaccin contenant 100 millions de bacilles.

A partir du 16 décembre inclus jusqu'à sa mort, l'animal reçoit très régulièrement une injection sous-cutanée du vaccin n° 2. Cette injection est de concentration telle, que l'animal reçoit 250 millions de bacilles par mois.

Il a donc reçu en totalité : 670 millions de bacilles en 9 injections.

Résultats de l'autopsie. — Ganglions : La masse ganglionnaire inguinale, formée de quatre ganglions ayant les dimensions d'un petit flageolet, d'un petit pois et de deux grains de millet, est nettement sclérosée. — On note l'absence de ganglions lombaires.

Rate : Hypertrophiée (4 cm. 5/1 cm. 5), elle présente des plages importantes de pus caséifié ; deux de ces plages atteignent 3 cm. /0 cm. 5. — On note en outre la présence de granulations caséifiées.

Foie : Très hypertrophié, il montre des taches de pus caséifié de 1 cm/0 cm 5 en moyenne. On note la friabilité du parenchyme hépatique, en dehors des zones de sclérose.

On est frappé à l'autopsie par l'importance des adhérences qui relient entre eux le foie, la rate, l'intestin, le diaphragme et un énorme ganglion mésentérique de la grosseur d'une noisette.

Poumons : Peu hypertrophiés, ils portent un ganglion trachéo-bronchique de 1 cm. de diamètre environ ; ils sont parsemés de fines granulations caséifiées. Mais on assiste, malgré la généralisation de ces granulations sur l'organe, à un essai de *localisation* des lésions par l'organisme, alors que chez les témoins ces lésions étaient nettement diffuses.

COBAYE 5

Examen des poids.

Poids initial	475 gr.
— minimum	470 gr. (26 jours après la tuberculisation.)
— maximum	550 gr. (89 jours après la tuberculisation.)
— terminal	490 gr.
Perte de poids	15 gr. (— 3,1 %).

Mort le 11 février (103 jours de vie utile).

Examen des ganglions. — 16 novembre : Nous notons, au milieu d'un empatement assez important, l'apparition d'un ganglion inguinal droit atteignant la grosseur d'un grain de millet, 16 jours après la tuberculisation. — L'état de ce ganglion se maintient ainsi jusqu'au 9 février, soit 100 jours après sa tuberculisation.

26 décembre : Le chancre d'inoculation commence à suppurier ; la fistule est cicatrisée le 14 janvier.

9 février : Un ganglion en haltère devient perceptible, chaque partie de l'haltère étant formée par un petit grain de millet, 100 jours après la tuberculisation.

L'évolution ganglionnaire, rappelant beaucoup celle du cobaye 4, est ici aussi très nettement favorable.

La mort est due au froid et à une infection intestinale.

Le traitement a été en tous points semblable à celui des cobayes 4 et 6.

Résultats de l'autopsie. — Ganglions : La masse ganglionnaire inguinale atteint à droite les dimensions d'un grain de chanvre. Nous notons l'absence de ganglions lombaires.

Rate : Elle est hypertrophiée (4 cm./1 cm.) et ne présente pas de lésions macroscopiques.

Foie : Enorme, il présente des taches caséifiées, et deux plages de pus de 1 cm. 5/1 cm.

Poumons : Non hypertrophiés. Le lobe gauche est entièrement sain ; le lobe droit ne présente que quatre petites lésions caséifiées. On note la présence d'un ganglion trachéo-bronchique mesurant 2 cm./1 cm.

COBAYE 6

Examen de poids.

Poids initial	365 gr.
— minimum	360 gr. (26 jours après la tuberculisation).
— maximum	530 gr. (100 jours après la tuberculisation).
— terminal	465 gr.
Augmentation de poids ...	100 gr. (+ 26,3 %).

Mort le 1^{er} avril (153 jours de vie utile).

Examen des ganglions. — 16 novembre : Nous notons l'apparition, 16 jours après la tuberculisation, au milieu d'un empâtement, d'un ganglion inguinal droit de la grosseur d'un grain de millet. L'état de ce ganglion reste stationnaire jusqu'au 9 février, soit 100 jours après la tuberculisation.

Nous observons à partir du 26 décembre une tumeur au point d'incubation, mais à aucun moment, cette tumeur ne fistulise.

9 février : Au milieu d'un gros empâtement roule un ganglion bien individualisé, de la grosseur d'un pois.

20 février : A côté du ganglion précédent, apparaît un deuxième ganglion. Ils ont respectivement la grosseur d'un pois et d'un flageolet. — A gauche, apparition d'un ganglion de la grosseur d'un grain de millet, 112 jours après la tuberculisation.

1^{er} mars : Nous notons à droite la présence de trois ganglions ayant chacun la dimension d'un petit pois.

10 mars : Etat stationnaire.

20 mars : A la palpation, à droite, quatre ganglions sont perceptibles : trois ont la dimension d'un petit pois, le quatrième d'un gros pois. A gauche, le ganglion atteint la grosseur d'un grain de chanvre.

Le traitement a été en tous points identique à celui des cobayes 4 et 5. Au total, ce cobaye a reçu 1.100 millions de bacilles en 14 injections.

Résultats de l'autopsie. — Nous notons la présence d'un ganglion lombaire droit, de la grosseur d'un petit pois.

Dans la profondeur des muscles de la cuisse, nous découvrons une poche emplie de pus caséifié, de la grosseur d'une petite noisette.

Rate : Elle mesure 3 cm. 5/1 cm. et présente quelques taches blanchâtres.

Foie : C'est un foie infectieux, peu hypertrophié, mais présentant sur un fond décoloré, un piqueté hémorragique. On note la présence d'un ganglion mésentérique de la grosseur d'une petite noix.

Poumons : Ils sont très légèrement hypertrophiés et présentent fort peu de lésions : Sur un fond de piqueté hémorragique, se détachent seulement deux petites lésions caséifiées. On note la présence d'un ganglion trachéo-bronchique mesurant 2 cm. / 1 cm.

En résumé, nous pouvons conclure qu'il n'existe pas une très grosse différence entre l'évolution de la maladie chez les animaux témoins et l'évolution de la maladie chez les animaux traités, au point de vue des résultats se rapportant aux lésions organiques. Cependant, nous avons noté un essai de localisation des lésions dans les poumons des cobayes traités (et particulièrement chez le cobaye 4) ; chez les témoins au contraire, les lésions sont toujours diffuses.

L'évolution des ganglions inguinaux peut être résumée dans le tableau suivant, dans lequel nous notons l'état des ganglions 56 jours et 90 jours après la tuberculisation, — l'apparition et la durée des fistules du chancre d'inoculation, — les variations de poids et la durée de vie utile pour chaque lapin.

COBAYES	Variation de poids	Durée de vie utile
Témoin 9	Perte 28,2 %	82 jours
Témoin 10	Gain 21,6 %	104 jours
Témoin 11	Gain 17 %	105 jours
Témoin 12	Gain 10,5 %	142 jours
Témoin 13	Gain 43,7 %	141 jours
Traité 1	Perte 18,5 %	102 jours
Traité 2	Gain 14,3 %	103 jours
Traité 3	Gain 5,6 %	134 jours
Traité 4	Gain 2,6 %	104 jours
Traité 5	Perte 3,1 %	103 jours
Traité 6	Gain 26,3 %	151 jours

Moyenne : Témoin : Gain de 12,9 %
 Groupe A : » » 0,45 %
 — B : » » 8,6 %

COBAYES	ETAT DES GANGLIONS INGUINAUX DROITS		FISTULISATION
	le 26 décembre 1934, soit 56 jours après la tuberculisation.	le 28 janvier 1935, soit 90 jours après la tuberculisation	
Témoin 9	∠ grain de millet pois	décès	du 26 décembre à sa (21 janvier) soit 26 jours
Témoin 10	∠ pois pois chiche	grosse noisette	du 26 décembre à sa (12 février) soit 48 jours
Témoin 11	∠ gros grain de millet gros grain de chanvre	∠ gros grain de millet gros grain de chanvre	du 7 au 28 janvi soit 21 jours
Témoin 12	∠ grain de millet grain de chanvre	∠ grain de chanvre pois	du 15 décembre au 9 février, soit 56 jours
Témoin 13	∠ grain de millet grain de chanvre	pois	du 7 janvier à sa n (20 mars) soit 73 jours
Traité 1	∠ grain de millet grain de chanvre	2 petits grains de chanvre	O
Traité 2	∠ pois chiche flageolet	∠ grain de millet — petit pois flageolet	du 19 décembre à sa (12 février) soit 55 jours
Traité 3	gros pois	gros pois chiche	du 21 décembre au 28 janvier soit 38 jours
Traité 4	grain de millet	grain de millet	O
Traité 5	grain de millet	grain de millet	du 26 décembre au 7 janvier soit 12 jours
Traité 6	grain de millet	grain de millet	O

Nous concluons de ce tableau comparatif un retard considérable dans l'évolution des ganglions inguinaux chez les animaux traités 1, 4, 5 et 6 ; les cobayes 2 et 3, au contraire, présentent une évolution plus rapide et plus importante que les animaux témoins.

Nous avons noté l'apparition d'une fistule suppurante au point d'inoculation chez tous les témoins, alors que sur 6 traités, 3 n'en présentent pas, et pour les 3 autres, la durée de fistulisation a été nettement plus courte que chez les traités.

L'examen des poids nous permet de conclure à une moyenne :

de 12,9 % d'augmentation de poids chez les cobayes témoins,
de 0,45 % pour les animaux du groupe A (injections tous les 5 jours),
et de 8,6 % pour les cobayes du groupe B (traités tous les 10 jours).

Il est intéressant de noter que, si on examine les variations de poids 16 jours après la tuberculisation, on observe une chute de poids qui est en moyenne de 4,2 % chez les témoins, de 2,7 % chez les cobayes du groupe A (injections tous les 5 jours). Pour les animaux du groupe B au contraire (injections tous les 10 jours), nous notons une augmentation de poids de 2,7 % en moyenne.

La durée de vie utile des cobayes de la série A a été en moyenne de 115 jours pour les cobayes témoins, 113 jours pour les cobayes traités tous les 5 jours, et 120 jours pour les cobayes traités tous les 10 jours.

A l'autopsie des animaux, nous avons été frappée, chez deux cobayes témoins (12 et 13) par l'importance des adhérences péri-viscérales, reliant entre eux le foie, l'intestin et la rate — les adhérences sont très marquées aussi chez les cobayes traités 2, 3, 4 et 6 — ; il semble donc qu'on se trouve en présence d'un processus de défense de l'organisme, que le traitement paraît favoriser, et qui n'apparaîtrait guère qu'à cent jours environ après la tuberculisation.

Il nous est apparu que les cobayes du 2^e groupe (injections tous les 10 jours) présentent à l'autopsie des lésions moins accusées que les témoins — l'évolution ganglionnaire est nettement retardée, comparativement à celle des animaux témoins. — Les trois cobayes du groupe 1 (injections tous les 5 jours) se montrent moins favorables. — Nous pouvons donc conclure que le traitement appliqué aux cobayes du 2^e groupe a retardé et entravé le développement de la tuberculose ganglionnaire (tout au moins celle des ganglions inguinaux) et qu'il a localisé les lésions organiques.

— Série B —

Le 16 mars 1935, 12 cobayes sont tuberculisés par voie sous-cutanée avec 1 cm³ d'émulsion de bacilles humains virulents contenant 20.000 bacilles. — L'inoculation a lieu sous la peau de la cuisse droite. — Les cobayes sont numérotés.

Les cobayes 9, 10, 11 et 12 ne subissent aucun traitement et constituent les animaux témoins.

Le traitement des cobayes 1, 2, 3 et 4 (groupe A) a lieu tous les 5 jours. — Les cobayes 5, 6, 7 et 8 sont traités tous les 10 jours (groupe B).

Nous notons que les cobayes traités 4 et 8 meurent 20 jours après leur tuberculisation ; la mort est due à une infection intestinale — l'autopsie ne révèle aucune lésion des organes.

1^o COBAYES TÉMOINS

Inoculation le 16 mars de 20.000 bacilles humains virulents, souche Ratti, en injection sous-cutanée.

COBAYE 9

Examen des poids.

Poids initial	520 gr.
— minimum	420 gr. (9 jours après la tuberculisation).
— maximum	poids initial
— final	450 gr.
Perte de poids	70 gr. (— 13,4 %).

Mort le 31 mai (76 jours de vie utile).

Examen des ganglions. — 15 avril : Apparition d'un petit ganglion inguinal droit de la grosseur d'un grain de millet (30 jours après la tuberculisation).

27 avril : Le ganglion atteint les dimensions d'un grain de chanvre.

8 mai : On note la présence d'une grosse tumeur formée au point d'inoculation. Cette tumeur ne fistuliserà jamais.

18 mai : Le ganglion atteint le volume d'un gros grain de chanvre.

28 mai : On note à la palpation un ganglion de la grosseur d'un pois.

Résultats de l'autopsie. — Ganglions : Les ganglions inguinaux à droite mesurent 1 cm. /0 cm. 5. On trouve, enkystée dans les muscles de la cuisse, une poche du volume d'une petite noisette emplies de pus caséifié.

Rate : Hypertrophiée (4 cm. /0 cm. 5), elle présente trois taches blanchâtres à la partie inférieure.

Foie : Légèrement hypertrophié, il présente seulement une petite lésion caséifiée.

Poumons : Non hypertrophiés, ils ne présentent que cinq petites lésions en voie de caséification.

COBAYE 10

Examen des poids.

Poids initial	600 gr.
— minimum	poids terminal.
— maximum	640 gr. (30 jours après la tuberculisation).
— terminal	420 gr.
Perte de poids	180 gr. (— 30 %).

Mort le 28 juin (104 jours de vie utile).

Examen des ganglions. — 15 avril : Apparition d'un petit ganglion droit de la grosseur d'un grain de millet, 30 jours après la tuberculisation.
27 avril : Le ganglion atteint les dimensions d'un gros grain de chanvre.

8 mai : Le ganglion s'arrondit, grossit, et atteint le volume d'un petit pois. On note la présence d'une tumeur au point d'inoculation, qui ne fistuliserait jamais.

18 mai : Le ganglion atteint les dimensions d'un gros pois.

28 mai : Etat stationnaire.

6 juin : A côté du premier ganglion du volume d'un pois, apparaissent deux petits ganglions dont les dimensions sont celles de deux grains de millet.

14 juin : Pas de modification.

24 juin : Le premier ganglion est resté le même, mais les deux autres atteignent le volume de deux grains de chanvre.

Résultats de l'autopsie. — Ganglion inguinal : La masse inguinale droite mesure 3 cm. / 0 cm. 5. On note la présence d'une grosse poche remplie de pus caséifié et enkystée dans les muscles de la cuisse.

Rate : Elle est hypertrophiée (6 cm. / 1 cm. 5) ; elle ne présente qu'une lésion blanchâtre de 2 mm. de diamètre environ.

Poumons : Légèrement hypertrophiés, ils présentent un petit piqueté hémorragique très fin ; on n'observe qu'une seule lésion caséifiée, à la base gauche, mesurant 2 mm. de diamètre environ. On note la présence d'un ganglion trachéo-bronchique de 1 cm. de diamètre.

COBAYE 11

Examen des poids.

Poids initial	480 gr.
— minimum	425 gr. (9 jours après la tuberculisation).
— maximum	570 gr. (30 jours après la tuberculisation).
— final	430 gr.
Perte de poids	50 gr. (— 10,4 %).

Tué le 1^{er} juillet (107 jours de vie utile).

Examen des ganglions. — 5 avril : Nous notons, 20 jours après l'inoculation, l'apparition d'un ganglion inguinal droit de la grosseur d'un grain de millet.

15 avril : Le ganglion atteint le volume d'un gros grain de millet.

27 avril : Un chancre d'inoculation commence à fistuliser pendant que le ganglion grossit et atteint les dimensions d'un gros grain de chanvre. (41 jours après la tuberculisation.)

8 mai : Pas de modification.

18 mai : A la palpation, on sent rouler au milieu d'un empâtement très net, un ganglion du volume d'un pois chiche.

28 mai : Le ganglion grossit et atteint les dimensions d'un gros pois. L'empâtement est toujours très net, la fistule est cicatrisée.

6 juin : A côté du premier ganglion qui conserve les dimensions précédentes, nous notons l'apparition d'un autre ganglion qui s'est individualisé au milieu de l'empâtement et qui atteint le volume d'un pois.

16 juin : Pas de modification à droite. — A gauche, on sent un empâtement.

1^{er} juillet : Les deux ganglions précédents fusionnent, et le ganglion unique présente les dimensions d'un gros pois chiche. — A gauche, s'individualise un ganglion du volume d'un grain de chanvre.

Résultats de l'autopsie. — Rate : Très hypertrophiée (6 cm./3 cm.), elle présente de nombreuses granulations blanchâtres, en saillie.

Foie : Il est hypertrophié, et présente quelques lésions blanches.

Poumons : Légèrement hypertrophiés, ils ne présentent que deux lésions caséifiées de 1 mm. de diamètre environ, et deux plages de pus caséifié.

COBAYE 12

Examen des poids.

Poids initial	390 gr.
— minimum	poids terminal
— maximum	565 gr. (30 jours après la tuberculisation).
— terminal	270 gr.
Perte de poids	120 gr. (— 30,7 %).

Mort le 28 juin (104 jours de vie utile).

Examen des ganglions. — 5 avril : 20 jours après la tuberculisation, apparaît un ganglion inguinal droit de la grosseur d'un petit grain de millet.

15 avril : Le ganglion atteint les dimensions d'un gros grain de millet.

27 avril : A côté du premier ganglion, qui présente le volume d'un gros grain de chanvre, apparaît un deuxième ganglion gros comme un grain de millet.

8 mai : Etat stationnaire. Une grosse tumeur apparaît au point d'inoculation, mais ne fistulise pas encore.

18 mai : Le premier ganglion atteint le volume d'un gros pois, le deuxième conserve celui d'un grain de millet.

6 juin : On note à la palpation la présence de trois ganglions dont les dimensions respectives sont celles d'un gros pois et de deux grains de millet. Le chancre d'inoculation fistulise.

14 juin : Etat stationnaire.

24 juin : Deux ganglions seulement sont perceptibles : l'un a les dimensions d'un gros pois, l'autre d'un gros grain de chanvre. Le chancre continue à supurer.

Résultats de l'autopsie. — Ganglions : A côté de ganglions inguinaux droits du volume d'un gros pois et d'un grain de chanvre, on note la présence d'une poche de pus enkystée dans la profondeur des muscles cruraux.

Foie : Normal.

Rate : Hypertrophiée (5 cm./1 cm. 5), elle ne présente aucune lésion macroscopique.

Poumons : Légèrement hypertrophiés, ils sont piquetés de fines granulations hémorragiques ; on note la présence de quelques plaques caséuses. Les poumons portent un ganglion trachéo-bronchique de 1 cm. de diamètre environ.

2° COBAYES TRAITÉS

Groupe A.

Cobayes 1, 2 et 3

(Injection de vaccin 3 tous les 5 jours.)

COBAYE 1

Examen des poids.

Poids initial	420 gr.
— minimum	poids terminal.
— maximum	poids initial.
— terminal	255 gr.
Perte de poids	165 gr. (— 39,2 %).

Mort le 25 juin (100 jours de vie utile).

Examen des ganglions. — 16 avril : A la palpation, on perçoit un empâtement dans la région inguinale droite.

26 avril : Un ganglion de la grosseur d'un grain de chanvre s'individualise au milieu de l'empâtement (42 jours après la tuberculisation).

8 mai : Le ganglion atteint le volume d'un gros grain de chanvre.

18 mai : A côté du premier ganglion qui conserve les dimensions précédentes, on note l'apparition d'un deuxième ganglion en haltère, dont les deux parties ont le volume d'un grain de millet et d'un grain de chanvre. — Un chancre d'inoculation commence à fistuliser.

28 mai : Pas de modification dans les ganglions. — La fistule est cicatrisée.

6 juin : Il semble y avoir une légère régression dans le volume des trois ganglions qui atteignent respectivement les dimensions d'un grain de chanvre et de deux grains de millet.

14 juin : État stationnaire.

Traitement. — 7 jours après la tuberculisation, l'animal reçoit 1 cm³ du vaccin broyé et traité par l'acétone, contenant 50 millions de bacilles. Cette injection sous-cutanée est renouvelée régulièrement tous les 5 jours jusqu'au 18 mai inclus. — A partir du 23 mai compris jusqu'au 11 juin inclus, nous doublons les doses de vaccin. L'animal reçoit donc tous les 5 jours, une injection de 1 cm³ de vaccin contenant 100 millions de bacilles. — En totalité, ce cobaye a reçu 1.100 millions de bacilles en 17 injections espacées de 5 jours.

Résultats de l'autopsie. — Ganglions : A droite, les ganglions inguinaux forment une masse mesurant environ 1 cm. 5/1 cm. — Le ganglion lombaire droit présente à peu près le même volume. — Dans la profondeur des muscles de la cuisse est enkystée une poche de pus caséifié.

Rate : elle est hypertrophiée (5 cm. / 1 cm. 5) et porte deux taches blanches de caséification.

Foie : Normal.

Poumons : Très légèrement hypertrophiés, ils présentent quelques lésions caséifiées et un ganglion trachéo-bronchique de 1 cm. 5/1 cm.

COBAYE 2

Examen des poids.

Poids initial	700 gr.
— minimum	poids terminal.
— maximum	730 gr. (42 jours après sa tuberculisation).
— terminal	570 gr.
Perte de poids	130 gr. (— 18,5 %).

Mort le 27 juin (97 jours de vie utile).

Examen des ganglions. — 16 avril : On note, 10 jours après la tuberculisation, un léger empâtement dans la région inguinale droite.

27 avril : Au milieu de l'empâtement apparaissent 2 ganglions, de la grosseur d'un grain de millet.

2 mai : Un chancre d'inoculation commence à fistuliser.

8 mai : Les ganglions atteignent la grosseur de deux grains de chanvre. La fistule paraît cicatrisée.

18 mai : Les deux ganglions précédents ont fusionné : la masse unique présente les dimensions d'un gros grain de chanvre.

28 mai : Le ganglion atteint le volume d'un petit pois. La fistule qui paraissait cicatrisée laisse sourdre à nouveau du pus, mais en petite quantité.

6 juin : On note la présence de trois ganglions dont les dimensions respectives sont celles d'un pois et de deux grains de millet. — La fistule continue à suppurer.

14 juin : Pas de modification.

Traitement. — Il a été en tous points semblable à celui du cobaye 1, soit au total 1.100 millions de bacilles en 17 injections espacées de 5 jours.

Résultats de l'autopsie. — Ganglions : Les ganglions inguinaux présentent à droite les dimensions d'un pois et de deux grains de millet accolés. On note, enkystée dans la profondeur des muscles cruraux, la présence d'une poche de pus caséifiée.

Les ganglions lombaires droit et gauche ont la dimension de deux grains de millet. Un ganglion mésentérique atteint le volume d'une petite noisette.

Rate : Très hypertrophiée (6 cm./2 cm. 5), elle apparaît pommelée, avec des lésions blanchâtres, en saillie, mais non caséifiées ; elles sont au contraire sclérosées.

Foie : Il est légèrement hypertrophié, très friable, et très adhérent aux organes voisins.

Poumons : Légèrement hypertrophiés, ils montrent quelques rares lésions de caséification de 1 mm. de diamètre environ ; ils portent un ganglion trachéo-bronchique de 2 cm./1 cm. environ.

COBAYE 3

Examen des poids.

Poids initial	540 gr.
— minimum	poids terminal.
— maximum	610 gr. (42 jours après la tuberculisation).
— final	385 gr.
Perte de poids	155 gr. (— 28,6 %).

Mort le 14 juin (90 jours de vie utile).

Examen des ganglions. — 15 avril : On voit apparaître, 30 jours après la tuberculisation, dans la région inguinale droite, un ganglion du volume d'un grain de millet.

27 avril : Le ganglion a disparu au milieu d'un empâtement important.

2 mai : Un chancre d'inoculation commence à fistuliser.

8 mai : On note l'apparition de deux ganglions dont les dimensions sont celles de deux grains de millet. — La fistule du chancre est très profonde et aux bords nettement décollés, une grande quantité de pus verdâtre s'en écoule.

18 mai : Trois ganglions deviennent perceptibles à la palpation, du volume d'un grain de chanvre, et de deux grains de millet.

28 mai : Les ganglions précédents fusionnent en une masse unique qui s'allonge et prend la forme et les dimensions d'un petit haricot.

6 juin : État stationnaire. Le chancre d'inoculation continue à suppu-
rer abondamment.

Traitement. — Il a été en tous points parallèle à celui des cobayes 1 et 2. L'animal a donc reçu en totalité 1.100 millions de bacilles en 17 injections espacées de 5 jours.

Résultats de l'autopsie. — Ganglions : Le ganglion inguinal droit ressemble à un petit haricot. Une poche de pus caséifié de la grosseur d'une noisette est enkystée dans la profondeur des muscles cruraux.

On note la présence d'un ganglion lombaire droit du volume d'un grain de millet.

Rate : Hypertrophiée (6 cm. / 1 cm. 5), elle est pommelée, rappelant beaucoup celle du cobaye 2. — Les lésions, non caséifiées, sont au contraire dures, imprégnées de sclérose.

Foie : Normal, mais il présente d'énormes adhérences avec tous les organes voisins.

Poumons : Non hypertrophiés, ils sont très peu atteints : on note seulement quelques taches caséifiées de 1 mm. de diamètre environ, — et un ganglion trachéo-bronchique de 1 cm. 5 / 1 cm. environ.

Groupe B.

Cobayes 5, 6 et 7.

(Injections de vaccin 3 tous les 10 jours)

COBAYE 5

Examen des poids.

Poids initial	520 gr.
— minimum	poids terminal.
— maximum	595 gr. (42 jours après la tuberculisation).
— terminal	440 gr.
Perte de poids	80 gr. (— 15,4 %).

Tué le 1^{er} juillet (107 jours de vie utile).

Examen des ganglions. — 27 avril : 41 jours après l'inoculation, un ganglion inguinal droit de la grosseur d'un grain de millet, devient perceptible à la palpation. Le chancre d'inoculation commence à suppu-
rer, mais le pus est peu abondant, saignant surtout.

8 mai : Pas de modification pour le ganglion. La fistule est cicatrisée.

18 mai : Etat stationnaire.

28 mai : Le ganglion atteint le volume d'un grain de chanvre.

6 juin : Le ganglion présente les dimensions d'un petit pois, et restera ainsi jusqu'à la mort de l'animal.

Traitement. — 7 jours après la tuberculisation, on injecte 1 cm³ de vaccin contenant 100 millions de bacilles.

Cette injection sous-cutanée, pratiquée dans la région scapulaire ou lombaire, est renouvelée régulièrement tous les 10 jours jusqu'au 18 mai inclus.

Du 28 mai inclus au 16 juin inclus, on injecte tous les 10 jours 200 millions de bacilles par piqure.

Le traitement est terminé le 16 juin.

L'animal a reçu en totalité : 1.200 millions de bacilles en 9 injections espacées de 10 jours.

Résultats de l'autopsie. — Ganglions : Le ganglion inguinal droit présente la dimension d'un pois. On note, de même que pour les cobayes précédents, la présence d'une poche de pus caséifié, de la dimension d'une noisette, enkystée dans la profondeur des muscles cruraux. — Présence d'un ganglion lombaire droit de la grosseur d'un grain de chanvre.

Rate : Hypertrophiée (4 cm. 5/1 cm. 5), elle rappelle beaucoup les rates des cobayes 2 et 3, mais elle est moins atteinte.

Poumons : Non hypertrophiés, ils ne montrent qu'une lésion, et portent un ganglion trachéo-bronchique de 1 cm. de diamètre environ.

COBAYE 6

Examen des poids.

Poids initial	505 gr.
— minimum	440 gr. (10 jours après la tuberculisation).
— maximum	565 gr. (73 jours après la tuberculisation).
— terminal	445 gr.
Perte de poids	60 gr. (— 11,8 %).

Tué le 1^{er} juillet (107 jours de vie utile).

Examen des ganglions. — 15 avril : 30 jours après la tuberculisation, un ganglion de la grosseur d'un grain de millet apparaît dans la région inguinale droite.

27 avril : Le ganglion atteint le volume d'un grain de chanvre. — Le chancre d'inoculation commence à fistuliser.

8 mai : Etat stationnaire.

18 mai : A côté du ganglion précédent qui n'est pas modifié, apparaît un deuxième ganglion de la grosseur d'un grain de millet.

28 mai : Etat stationnaire.

6 juin : Trois ganglions deviennent perceptibles à la palpation ; leurs dimensions sont celles d'un pois, d'un grain de chanvre et d'un grain de millet.

14 juin : Etat stationnaire jusqu'à la mort de l'animal. La fistule n'est pas cicatrisée, mais le pus s'écoule en petite quantité.

Traitement. — Il a été en tous points parallèle à celui du cobaye 5, soit en totalité 1.200 millions de bacilles répartis en 9 injections espacées de 10 jours.

Résultats de l'autopsie. — Ganglions : Les ganglions inguinaux présentent à droite les dimensions d'un pois et de deux grains de chanvre. Le ganglion lombaire, à droite, atteint le volume d'un grain de chanvre.

Rate : Hypertrophiée (6 cm./2 cm.), elle présente des pommelures, et rappelle en tous points la rate du cobaye 5.

Foie : Non hypertrophié, il montre une plage purulente de 2 cm./1 cm.

Poumons : Non hypertrophiés ; ils sont très peu atteints, on note seulement la présence de deux lésions caséifiées de 1 mm. de diamètre environ. Ils portent un ganglion trachéo-bronchique de 1 cm. 5/2 cm.

COBAYE 7

Examen des poids.

Poids initial	330 gr.
— minimum	280 gr. (53 jours après la tuberculisation)
— maximum	370 gr. (42 jours après la tuberculisation).
— terminal	335 gr.
Augmentation de poids ...	5 gr. (+ 1,5 %).

Mort le 17 juin (93 jours de vie utile).

Examen des ganglions. — 27 avril : 42 jours après la tuberculisation, un ganglion de la grosseur d'un grain de millet devient perceptible à la palpation de la région inguinale droite.

8 mai : On note l'apparition d'un deuxième ganglion. Le premier présente le volume d'un gros grain de chanvre, le deuxième d'un grain de millet. Une tumeur crurale est formée au point d'inoculation ; elle ne fistulise jamais.

18 mai : On constate la présence de trois ganglions, dont les dimensions respectives sont celles d'un gros grain de chanvre et de deux grains de millet.

28 mai : Les 3 ganglions atteignent le volume d'un gros grain de chanvre, d'un grain de chanvre et d'un grain de millet.

On n'observe aucune modification dans l'état des ganglions jusqu'à la mort de l'animal.

Traitement. — Il a été en tous points semblable à celui des cobayes 5 et 6.

L'animal a reçu en totalité 1.200 millions de bacilles en 9 injections espacées de 10 jours.

Résultats de l'autopsie. — Ganglions : Les ganglions inguinaux droits forment une masse de 1 cm. 5 de diamètre. — Une poche de pus caséifié, du volume d'une noisette, est enkystée dans la profondeur des muscles cruraux.

Le ganglion lombaire droit atteint le volume d'un grain de chanvre.

On note la présence d'un ganglion mésentérique de la grosseur d'une noisette.

Rate : Légèrement hypertrophiée (4 cm./1 cm. 2), elle ne montre aucune lésion apparente.

Foie : De nombreuses adhérences relient le foie aux organes voisins et au gros ganglion mésentérique.

Poumons : Non hypertrophiés, ils présentent de nombreuses lésions caséifiées, mais localisées. On note la présence d'un ganglion trachéo-bronchique de 1 cm. de diamètre environ.

En résumé, dans cette série B, les résultats se rapportant aux lésions organiques n'établissent pas une différence très nette entre l'évolution de la maladie chez les animaux témoins et l'évolution de la maladie chez les animaux traités. Cependant, les cobayes traités 3, 5 et 6 sont nettement moins atteints que les cobayes témoins.

Nous notons la présence de pommelures saillantes, sclérosées, sur la rate des cobayes traités 2, 3, 5 et 6, alors que les témoins 9, 10 et 11 présentent sur cet organe des lésions caséifiées. Nous retrouverons cette même particularité pour les rates de cobayes 1 et 2 traités préventivement. Il s'agit là sans doute d'un essai de limitation des lésions par l'organisme, ainsi que nous l'avons vu nettement pour le cas des poumons dans l'expérimentation de notre vaccin n° 1 et 2.

Nous notons une chute de poids chez tous les cobayes de cette série. Cette perte de poids est en moyenne de :

22 % pour les témoins,

28,7 % pour les animaux du groupe A (injections tous les 5 jours)

et 8,5 % pour les cobayes du groupe B (traités tous les 10 jours).

L'évolution des ganglions inguinaux peut être résumée dans le tableau suivant, dans lequel nous notons la date d'apparition du premier ganglion inguinal après la tuberculisation, et l'état des ganglions inguinaux 42 jours et 90 jours après la tuberculisation.

obayes culation 000 BK Ratti 16 mars	Apparition du 1 ^{er} ganglion inguinal droit après la tuber- culisation	Etat des ganglions inguinaux droits		Variation de poids	Durée de vie utile
		42 jours après la tuberculisation	90 jours après la tuberculisation		
loin 9	30 jours	gros grain de chanvre	décédé	Perte 13,4 %	76 jours (mort)
loin 10	30 jours	gros grain de chanvre	< pois 2 grains de millet	Perte 30 %	104 jours (mort)
loin 11	20 jours	gros grain de chanvre	2 pois	Perte 10,4 %	107 jours (sacrifié)
loin 12	20 jours	< gros grain de chanvre grain de millet	< gros pois gros grain de chanvre	Perte 30,7 %	104 jours (mort)
1	42 jours	grain de chanvre	< grain de chanvre 2 grains de millet	Perte 39,2 %	100 jours (mort)
2	42 jours	2 grains de millet	< pois 2 grains de millet	Perte 18,5 %	97 jours (mort)
3	30 jours	gros empâtement	flageolet	Perte 28,6 %	90 jours (mort)
5	42 jours	grain de millet	petit pois	Perte 15,4 %	107 jours (sacrifié)
6	30 jours	gros grain de chanvre	< pois grain de chanvre grain de millet	Perte 11,8 %	107 jours (sacrifié)
7	42 jours	gros grain de millet	< 2 grains de chanvre grain de millet	Gain 1,5 %	93 jours (mort)

Nous concluons de ce tableau comparatif que l'apparition du premier ganglion inguinal droit est considérablement retardée chez les animaux traités.

42 jours après la tuberculisation, on note encore un retard très net dans l'évolution ganglionnaire.

90 jours après la tuberculisation, cette différence est moins sensible mais continue cependant à se faire sentir.

Dans cette série de cobayes, les résultats sont en faveur du groupe B. (traités tous les 10 jours).

En effet, si on examine les variations de poids des animaux de cette série, on note une perte de poids de :

22 % pour les témoins,
28,7 % pour les cobayes du groupe A,
8,5 % » » » » » B.

Si on examine les variations de poids 10 jours après la tuberculisation, on constate une perte de poids qui est en moyenne de :

10,5 % pour les témoins,
7,9 % pour les animaux du groupe A,
6,4 % pour ceux du groupe B.

La moyenne de durée de vie utile est de :

98 jours pour les témoins,
96 jours pour les cobayes du groupe A,
102 jours pour ceux du groupe B.

D'après l'essai de traitement de la tuberculose expérimentale sur cette série de cobayes, nous pouvons donc conclure que notre vaccin 3 (broyé et traité par l'Acétone) n'exerce aucune influence néfaste sur l'organisme et qu'il arrive même à retarder et entraver le développement de la tuberculose ganglionnaire.

— Série C —

(Essai de traitement *préventif et curatif* avec le vaccin broyé et traité par l'Acétone. — Vaccin 3.)

Nous utilisons notre vaccin broyé et traité par l'Acétone dans une deuxième série de cobayes, mais alors les injections de vaccin précèdent l'inoculation des bacilles de Koch. Nous essayons de provoquer ainsi, dans l'organisme sain, une réaction

susceptible de modifier par la suite l'état de la maladie. Après la tuberculisation, nous aiderons encore cet organisme en continuant à injecter le vaccin.

TRAITEMENT. — Les injections de vaccin préventif ont été effectuées sur une série de trois cobayes neufs, numérotés 1, 2 et 3.

Le 24 mai, nous faisons la première injection sous-cutanée, nous injectons 1 cm³ de vaccin contenant 100 millions de bacilles.

Nous recommençons la même injection tous les 4 jours jusqu'au 8 juin inclus, soit 5 piqûres de 100 millions de bacilles chacune. (Comme toujours chez nos cobayes traités, les injections sont faites dans la région lombaire ou scapulaire, jamais à la cuisse.)

Le 10 juin 1935, nous tuberculisons les trois cobayes traités et trois cobayes neufs qui nous serviront de témoins tuberculeux. La tuberculisation est obtenue à l'aide d'une émulsion de bacilles humains virulents contenant approximativement 30.000 bacilles au centimètre cube ; on en injecte 1 cm³ sous la peau de la cuisse droite de chaque cobaye.

Deux des témoins meurent d'infection intestinale 10 jours après leur tuberculisation ; seul subsiste le cobaye témoin 4.

Le 14 juin, soit 4 jours après la tuberculisation, on recommence les injections de vaccin aux trois cobayes traités, mais en dédoublant la dose ; on injecte donc tous les 4 jours 1 cm³ de vaccin contenant 50 millions de bacilles.

On fait ainsi 6 injections après la tuberculisation. Le traitement est interrompu le 5 juillet.

Au total, les cobayes 1, 2 et 3 ont reçu 5 injections préventives de 100 millions de bacilles et 6 injections curatives de 50 millions de bacilles, soit en totalité 800 millions de bacilles en 11 injections, du 24 mai au 5 juillet 1935 (42 jours).

EXAMEN DES POIDS

	<i>Traités</i>			<i>Témoin</i>
	1	2	3	4
24 mai	820	775	440	
10 juin	730	640	490	700
24 juin	620	540	370	615
2 juillet	660	525	420	605
Perte de poids	120	250	20	95

EXAMEN DES GANGLIONS.

Le 20 juin, soit 10 jours après la tuberculisation, le cobaye témoin 4 présente un empâtement à la palpation de la région inguinale droite ;

chez le cobaye traité 1 on sent rouler un ganglion du volume d'un grain de millet ; le cobaye traité 2 est normal.

Le cobaye traité 3 est parallèle au témoin.

Le 1^{er} juillet, chez le témoin 4, on sent rouler sous les doigts deux ganglions, l'un du volume d'un gros grain de chanvre, l'autre d'un grain de millet.

Chez le traité 1, on constate la présence d'un ganglion du volume d'un pois. Le traité 2 présente un gros empâtement diffus.

Chez le traité 3, au milieu d'un gros empâtement, on sent rouler nettement un ganglion de la grosseur d'un grain de chanvre.

Le 8 juillet, soit 28 jours après la tuberculisation, les ganglions du cobaye témoin 4 atteignent les dimensions de deux grains de chanvre accolés.

Chez le traité 1, on note la présence de deux ganglions du volume d'un très gros pois et d'un grain de millet.

Chez le traité 2, au milieu de l'empâtement s'est individualisé un ganglion gros comme un grain de chanvre.

Le traité 3 présente un ganglion de la grosseur d'un petit pois.

RÉSULTATS DE L'AUTOPSIE.

Les 4 cobayes sont sacrifiés le 9 juillet, soit 46 jours après leur première injection et 29 jours après leur tuberculisation.

TÉMOIN 4

Rate : Hypertrophiée (5 cm. 5/1 cm. 5), elle présente de nombreuses granulations en voie de caséification.

Foie : Normal.

Poumons : Ils sont légèrement hypertrophiés et présentent un aspect hémorragique. — On note la présence de quatre petites lésions grises de 1 mm. de diamètre environ, dont le centre est caséifié. — Les poumons portent un ganglion trachéo-bronchique de la grosseur d'un pois.

TRAITÉ 1.

Rate : De la même taille que celle du témoin, elle présente des bosselures, non caséifiées ; c'est une espèce d'hypertrophie des tissus avec sclérose, rappelant les rates observées déjà chez les cobayes 2, 3, 5 et 6 de la première série.

Foie : Très hypertrophié, il présente de nombreuses adhérences avec les organes voisins.

Poumons : Semblables à ceux du témoin.

TRAITÉ 2.

Rate : Elle mesure 5 cm. /1 cm., et présente des bosselures rappelant celles du traité 1 ; mais on note en outre trois lésions caséifiées de 1 mm. de diamètre environ.

Poumons : Semblables aux précédents.

TRAITÉ 3.

Nous notons la présence d'un ganglion lombaire de 3 mm. de diamètre environ, alors que chez les cobayes précédents nous n'en avons jamais trouvé.

Rate : Peu hypertrophiée (5 cm./0 cm. 7), elle présente seulement deux petites bosselures ; elle est donc nettement moins touchée que celle des animaux précédents.

Poumons : Semblables aux précédents.

En conclusion. — Dans cet essai de traitement préventif et curatif de la tuberculose expérimentale chez le cobaye, on ne peut pas noter de différence bien nette dans l'évolution ganglionnaire du cobaye témoin comparée à celle des cobayes traités ; seul le cobaye 2 présente un léger retard dans cette évolution.

Les résultats de l'autopsie ne permettent pas de conclure très nettement sur l'action du vaccin dans les conditions d'expérience indiquées ; toutefois, le vaccin ne paraît pas présenter d'action néfaste sur l'organisme.

Il semble cependant que les injections massives et rapprochées aient eu une action défavorable sur le poids des animaux traités : en effet, après 15 jours de traitement *préventif*, pendant lesquels les cobayes ont reçu 500 millions de bacilles en 5 injections, nous relevons une chute de poids de 11 % et 17,4 % pour les cobayes 1 et 2 ; seul le cobaye 3 a présenté une augmentation de poids de 11 %, ce qui réalise en moyenne une chute de poids de 5,8 %.

Si on examine le coefficient de chute de poids *après* la tuberculisation, on note chez les traités une chute de 9 %, 18 % et 14 %, soit en moyenne 13,7 % de chute ; le cobaye témoin accusait une chute de poids de 13,5 %. — La perte de poids *après* la tuberculisation est donc parallèle chez le témoin et chez les traités. Mais il faut noter que, pour le traitement curatif de ces cobayes, le traitement a été moins intensif que pour le traitement préventif : en effet, avant la tuberculisation, nous avons eu 5 injections de 100 millions de bacilles chacune en 15 jours, et le traitement curatif a été de 6 injections de 50 millions de bacilles chacune, en 25 jours.

CHAPITRE II

RÉSULTATS SÉROLOGIQUES

A) RECHERCHE DES AGGLUTININES.

1^o Lapins Série A.

a) LAPINS TÉMOINS.

TÉMOIN 7.

<i>Dilutions du sérum</i>	1/5 ^e	1/10 ^e	1/20 ^e
Réaction avant la tuberculisation	+ + + + +	+ + + + -	—
Réaction 30 jours après	+ + + + +	+ + + - -	—
— 67 jours après	+ + + + +	+ + - - -	—
— 100 jours après	+ + + + +	—	—

TÉMOIN 8.

<i>Dilutions du sérum</i>	1/5 ^e	1/10 ^e	1/20 ^e
Réaction avant la tuberculisation.	+ + + + +	+ + - - -	+ - - - -
— 30 jours après ...	+ + + + +	+ + - - -	—
— 67 jours après ...	+ + + + +	+ + + + -	+ + - - -
— 100 jours après ...	+ + + + +	+ + - - -	—

b) *LAPINS TRAITÉS*

Le 30 novembre, au moment de la deuxième réaction d'agglutination, soit 30 jours après la tuberculisation, les lapins traités 1, 2, 3, 5 et 6, ont reçu 3 injections du vaccin n° 1 (chauffé à 56° pendant 11 heures) ; la quantité totale de bacilles injectés au cours de ces trois piqûres est de 170 millions.

A partir de ce moment, seul le vaccin évaporé au vide (vaccin n° 2) est employé, et on injecte 250 millions de bacilles par mois répartis en 6 piqûres tous les 5 jours pour les lapins 1-5 et 6, et en 3 piqûres tous les 10 jours pour les lapins 2 et 3.

Au moment de la troisième réaction d'agglutination, soit le 4 janvier 1935 (67 jours après la tuberculisation), la quantité totale de bacilles injectés est de 420 millions répartis en 6 piqûres pour les lapins 2 et 3, et en 9 piqûres pour les lapins 1, 5 et 6.

Le 8 février, soit 100 jours après la tuberculisation, les lapins ont reçu 670 millions de bacilles injectés en 15 injections pour les lapins 1, 5 et 6, et en 9 injections pour les lapins 2 et 3.

La cinquième réaction d'agglutination pratiquée le 24 mars, soit 145 jours après la tuberculisation, ne porte plus que sur les lapins 1, 2 et 5, les lapins 3 et 6 étant morts dans l'interval. Au moment de cette cinquième réaction, les lapins 1 et 5 ont reçu 1045 millions de bacilles répartis en 24 injections espacées de 5 jours ; — le lapin 2 a reçu 1090 millions de bacilles répartis en 14 injections espacées de 10 jours.

Il nous a été donné de pratiquer sur les lapins 1 et 5 une sixième réaction d'agglutination le 1^{er} mai (soit 182 jours après la tuberculisation). A ce moment, les animaux avaient reçu 1295 millions de bacilles en 29 injections espacées de 5 jours.

Les résultats obtenus sont les suivants :

LAPIN TRAITÉ 1

Temps écoulé de la tuberculisation à la réaction	Nombre de bacilles injectés	Nombre d'injections	1 / 10 ^e	1 / 30 ^e	1 / 40 ^e	1 / 60 ^e	1 / 120 ^e	1 / 150 ^e
Avant la tuberculisation								
30 jours	170 millions	3	+	+	+	+	—	—
67 —	420 —	9	+	+	+	+	—	—
100 —	670 —	15	+	+	+	+	—	—
145 —	1045 —	24	+	+	+	+	+	—
182 —	1295 —	29	+	+	+	+	—	—

Temps écoulé de la tuberculisation à la réaction	Nombre de bacilles injectés	Nombre d'injections	1/5 ^e	1/10 ^e	1/20 ^e	1/30 ^e	1/40 ^e	1/50 ^e	1/60 ^e
Avant la tuberculisation			+	+	—	—	—	—	—
30 jours	170 millions	3	+	+	+	+	+	+	+
67 —	420 —	9	+	+	+	+	+	+	+
100 —	670 —	15	+	+	+	+	+	+	+
145 —	1045 —	24	+	+	+	+	+	+	+
182 —	1295 —	29	+	+	+	+	+	+	+

LAPIN 6

Temps écoulé de la tuberculisation à la réaction	Nombre de bacilles injectés	Nombre d'injections	1/5 ^e	1/10 ^e	1/20 ^e	1/40 ^e	1/50 ^e	1/80 ^e	1/100 ^e	1/120 ^e
Avant la tuberculisation.			+	+	—	—	—	—	—	—
30 jours	170 millions	3	+	+	+	+	+	+	+	+
67 —	420 —	9	+	+	+	+	+	+	+	+
100 —	670 —	15	+	+	+	+	+	+	+	+

LAPIN 2

Temps écoulé de la tuberculisation à la réaction	Nombre de bacilles injectés	Nombre d'injections	1 / 5 ^e	1 / 10 ^e	1 / 20 ^e	1 / 30 ^e	1 / 40 ^e	1 / 50 ^e	1 / 60 ^e
Avant la tuberculisation ...									
30 jours	170 millions	3	+	+	+	+	+	+	+
67 —	420 —	6	+	+	+	+	+	+	+
100 —	670 —	9	+	+	+	+	+	+	+
145 —	1090 —	14	+	+	+	+	+	+	+

LAPIN 3

Temps écoulé de la tuberculisation à la réaction	Nombre de bacilles injectés	Nombre d'injections	1 / 5 ^e	1 / 10 ^e	1 / 20 ^e	1 / 30 ^e	1 / 40 ^e	1 / 50 ^e	1 / 60 ^e
Avant la tuberculisation.									
30 jours	170 millions	3	+	+	+	+	+	+	+
67 —	420 —	6	+	+	+	+	+	+	+
100 —	670 —	9	+	+	+	+	+	+	+

2° Lapins série B et B' (vaccin 3)

a) LAPINS TÉMOINS

TÉMOIN 8

	1/5 ^e	1/10 ^e	1/15 ^e	1/20 ^e	1/30 ^e
Réaction avant la tuberculisation	+++++	+++'+---	+-----	—	—
— 35 jours après	+++++	++++++	++-----	—	—
— 70 » »	+++++	++++++	++++++	+++---	++-----
— 113 » »	++-----	++-----	+-----	—	—

TÉMOIN 9

	1/5 ^e	1/10 ^e	1/15 ^e	1/20 ^e	1/30 ^e
Réaction avant la tuberculisation	+++++	+++ +---	—	—	—
— 35 jours après	+++++	+-----	—	—	—
— 70 » »	+++++	++++++	++++++	++++++	++++ +---
— 113 » »	++-----	++-----	—	—	—

b) LAPINS TRAITÉS

LAPIN 6. — Seul survivant d'une série inoculée le 19 janvier 1935 (série B), ce lapin avait reçu au moment de la deuxième réaction, soit 26 jours après la tuberculisation, 200 millions de bacilles en 4 injections.

63 jours après sa tuberculisation, il avait reçu 550 millions de bacilles en 11 injections. —

85 jours après sa tuberculisation, 800 millions de bacilles avaient été injectés en 16 fois.

120 jours après sa tuberculisation, l'animal avait reçu 1150 millions de bacilles en 23 injections.

Toutes ces injections ont été espacées de 5 jours. Les résultats obtenus sont les suivants :

(Voir tableau page 103.)

LAPIN 2. — Au moment de la deuxième réaction d'agglutination, soit le 15 avril (35 jours après la tuberculisation), l'animal a reçu 250 millions de bacilles, en 5 injections espacées de 5 jours.

Le 20 mai, soit 70 jours après sa tuberculisation, il avait reçu 600 millions de bacilles en 12 injections.

Les résultats obtenus sont les suivants :

(Voir tableau page 103.)

LES LAPINS 3, 4 et 5, au moment de la deuxième réaction d'agglutination, soit 35 jours après la tuberculisation, avaient reçu 300 millions de bacilles en 3 injections espacées de 10 jours.

70 jours après la tuberculisation, soit le 20 mai, on leur avait injecté 700 millions de bacilles en 7 piqûres.

Le 3 juillet, soit 113 jours après la tuberculisation, ces lapins avaient reçu 1.300 millions de bacilles en 10 injections. Le traitement a été terminé le 26 juin.

Les résultats obtenus sont les suivants :

(Voir tableaux pages 104 et 105.)

LAPIN 6

Temps écoulé de la tubercu- lisation à la réac- tion	Nombre de bacilles injectés	Nombre d'injec- tions	1 / 5 ^e	1 / 10 ^e	1 / 20 ^e	1 / 40 ^e	1 / 60 ^e	1 / 80 ^e	1 / 100 ^e	1 / 120 ^e	1 / 150 ^e
Avant la tuber- culisation.											
26 jours	200 millions	4	+	+	+	+	+	+	+	+	+
63 —	550 —	11	+	+	+	+	+	+	+	+	+
85 —	800 —	16	+	+	+	+	+	+	+	+	+
120 —	1150 —	23	+	+	+	+	+	+	+	+	+

LAPIN 2

Temps écoulé de la tuberculisat-ion à la réaction	Nombre de bacilles injectés	Nombre d'injections	1 / 5 ^e	1 / 10 ^e	1 / 20 ^e	1 / 30 ^e	1 / 50 ^e	1 / 80 ^e	1 / 100 ^e
Avant la tubercu- lisation.									
35 jours	250 millions	5	+	+	+	+	+	+	+
70 —	600 —	12	+	+	+	+	+	+	+

LAPIN 3

Temps écoulé de la tuberculisation à la réaction	Nombre de bacilles injectés	Nombre d'injections	1 / 5 ^e	1 / 10 ^e	1 / 20 ^e	1 / 30 ^e	1 / 50 ^e	1 / 80 ^e	1 / 100 ^e
Avant la tuberculisation									
35 jours	300 —	3	+	+	+	+	+	+	—
70 —	700 —	7	+	+	+	+	+	+	+
113 —	1300 —	10	+	+	+	+	+	+	+

LAPIN 4

Temps écoulé de la tuberculisation à la réaction	Nombre de bacilles injectés	Nombre d'injections	1 / 5 ^e	1 / 10 ^e	1 / 20 ^e	1 / 50 ^e	1 / 100 ^e	1 / 150 ^e	1 / 175 ^e
Avant la tuberculisation.									
35 jours	300 millions	3	+	+	+	+	+	+	—
70 —	700 —	7	+	+	+	+	+	+	+
113 —	1300 —	10	+	+	+	+	+	+	+

LAPIN 5

Temps écoulé de la tuberculisation à la réaction	Nombre de bacilles injectés	Nombre d'injections	1 / 5 ^e	1 / 10 ^e	1 / 20 ^e	1 / 30 ^e	1 / 50 ^e	1 / 80 ^e	1 / 100 ^e
Avant la tubercu- lisation									
35 jours	300 millions	3	+	+	+	+	+	+	+
70 —	700 —	7	+	+	+	+	+	+	+
113 —	1300 —	10	+	+	+	+	+	+	+

B) RÉACTION DE VERNES.

Nous n'avons pu étudier parallèlement les réactions de Vernes et d'agglutination que sur un nombre limité de lapins, car nous nous sommes heurtée chez certains à de grandes difficultés pour le prélèvement du sang, malgré les précautions habituelles : compression de la veine, emploi d'une veinule, vaso-dilatation à l'aide d'un tampon de coton imbibé de xylol.

D'autre part il nous a été impossible de pratiquer les réactions de Vernes au cours du mois de mai, par suite d'un accident survenu au photomètre.

Les résultats obtenus sont les suivants :

1^o Lapins série A.

	Réaction avant la tuberculis.	Réaction 30 jours après la tuberculis.	Réaction 67 jours après la tuberculis.	Réaction 100 jours après la tuberculis.	Réaction 145 jours après la tuberculis.
Témoin 7	8	2	22	6	
— 8	6	4	24	41	
Traité 1	20	2	22		16
— 2	5	2	53	27	2
— 3	4	9	12	6	
— 6	7	8	25	49	

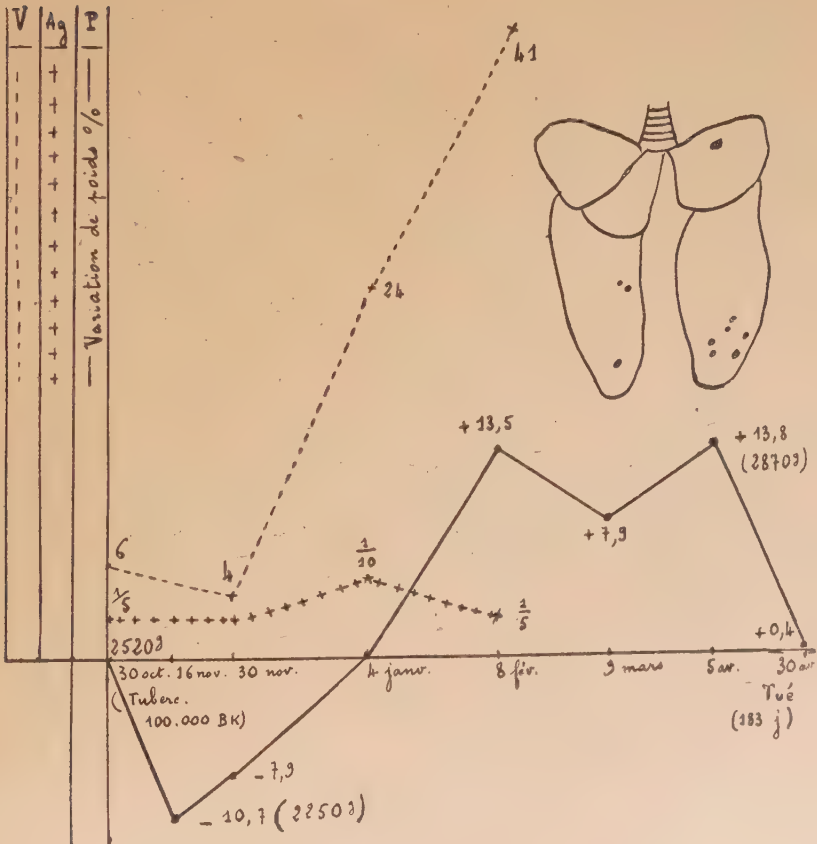
2^o Lapins série B'

	Réaction avant la tuberculis.	Réaction 34 jours après la tuberculis.	Réaction 113 jours après la tuberculis.
Témoin 8	8	52	41
Traité 3	4	5	2
— 4	4	6	3
— 5	7	0	12

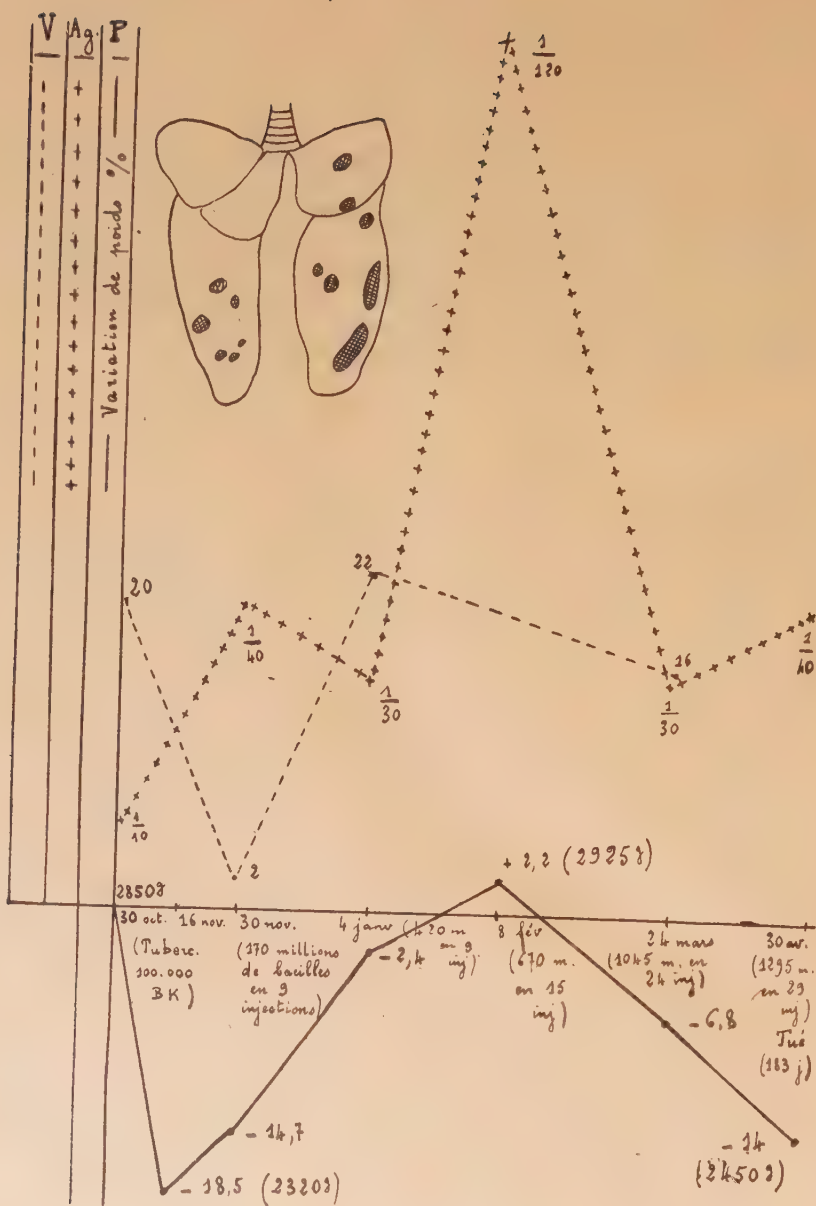
C) COURBES

Nous avons tracé, à l'aide des résultats précédents, les courbes qui traduisent les variations des réactions de Vernes et d'agglutination. Le chiffre noté pour la réaction de Vernes est celui qui résulte de la différence entre les deux lectures faites à quatre heures d'intervalle au photomètre. Pour la réaction d'agglutination, nous avons pris le taux de dilution où la réaction, presque totale, pouvait se noter. + + + + +

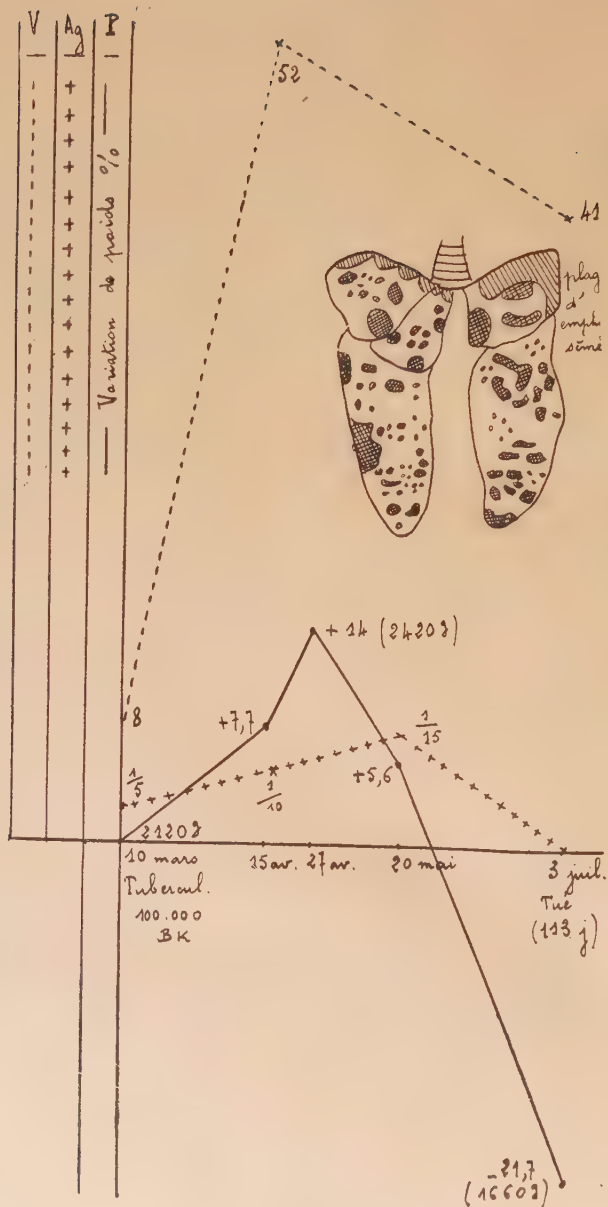
Nous avons ainsi obtenu les tracés suivants :



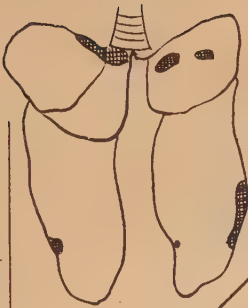
Lapin témoin 8, série A.



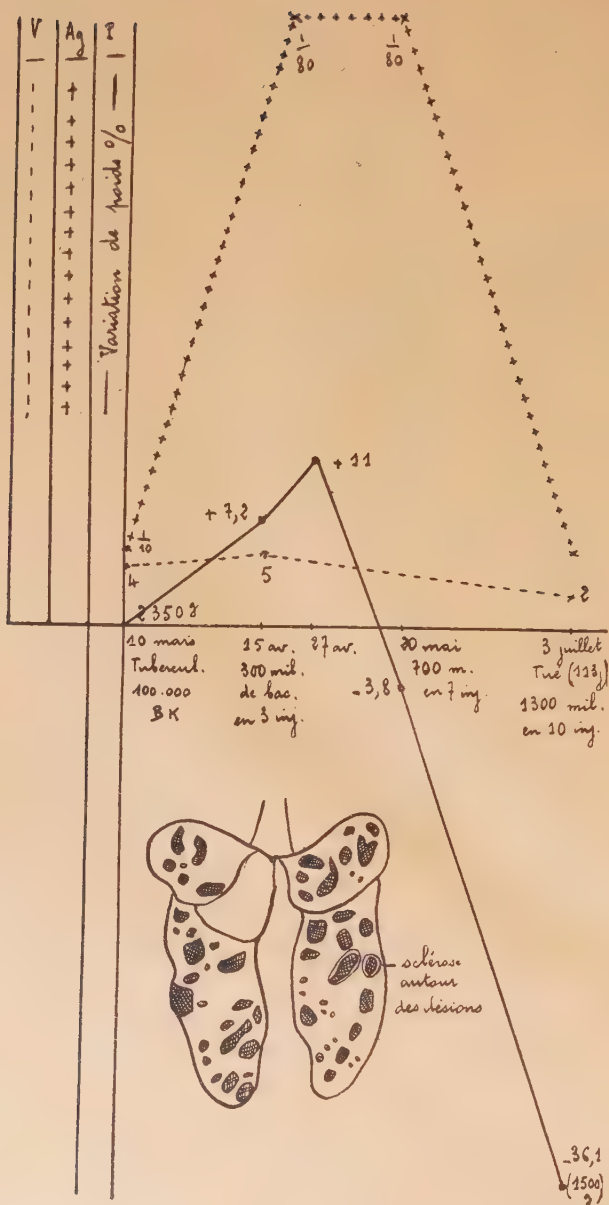
Lapin traité 1, série A, groupe 1.



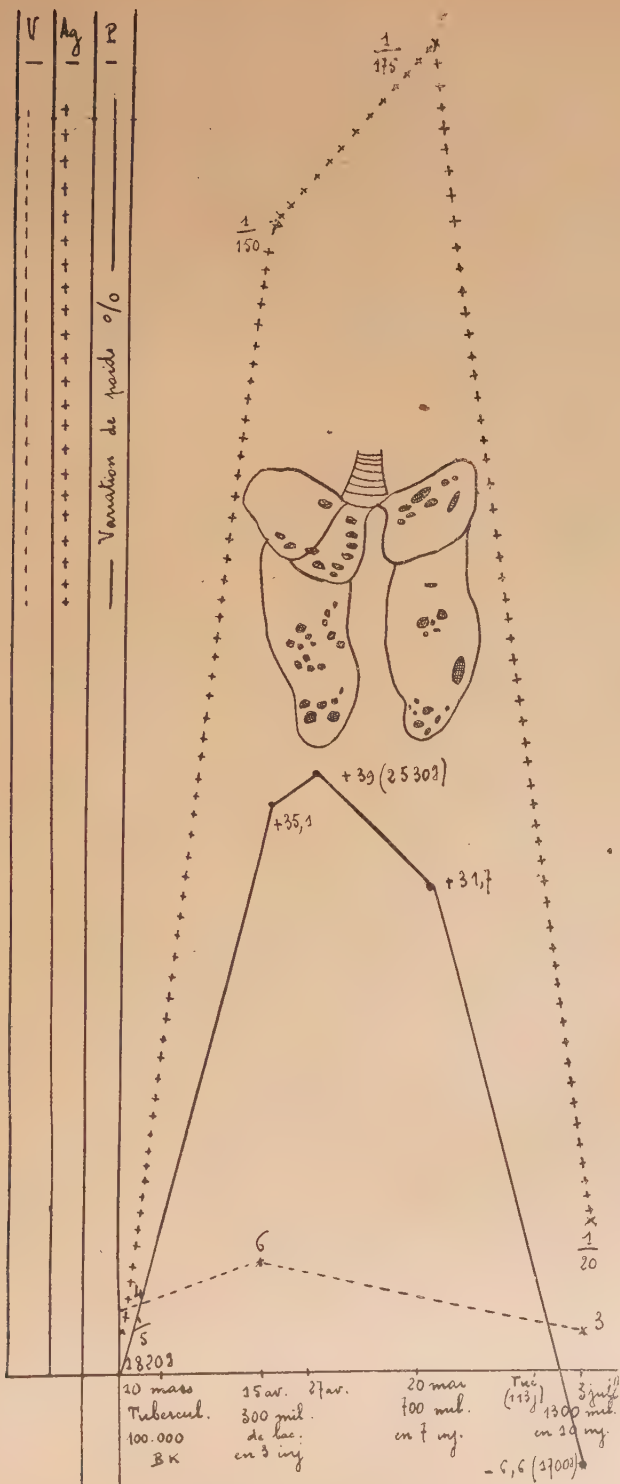
Lapin témoin 8, série B'.

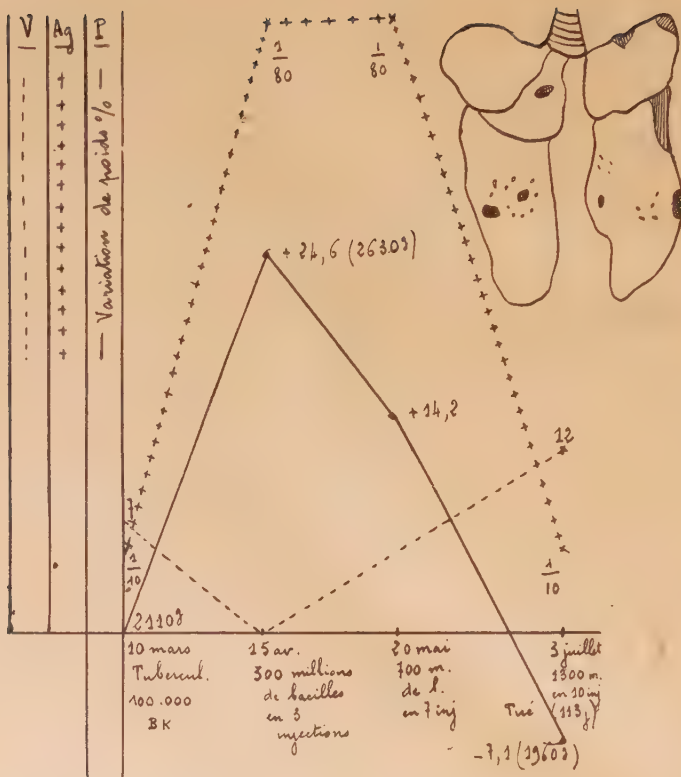


Lapin témoin 9, série B'.



Lapin traité 3, série B', groupe 2.





Lapin traité 5, série B', groupe 2.

INTERPRÉTATION DES COURBES

Rappelons qu'un sérum examiné au photomètre de Vernes est considéré comme normal quand l'indice optique est inférieur à 15. Pour un sérum suspect, l'indice optique varierait de 15 à 30, et au-dessus de 30, le sérum appartiendrait à un sujet tuberculeux.

D'autre part, plus le pronostic est sombre, plus la résistance de l'individu décroît, et plus les indices optiques sont élevés.

Si l'on compare les résultats des autopsies, c'est-à-dire l'étendue et la nature des lésions, on constate, pour les courbes d'agglutination, que le taux d'agglutination s'élève d'autant plus que l'évolution de la maladie semble plus favorable. Les courbes d'agglutination varient ainsi en *sens inverse* de celles de l'indice optique de Vernes. Ceci se trouve réalisé de façon schématique pour ainsi dire, par les courbes des lapins 1 et 2 (série A), où une augmentation de l'indice optique correspond à une baisse du taux d'agglutination et inversement. Il semble, de façon générale, que la courbe de variation de poids est parallèle à la courbe d'agglutination, et par conséquent, inverse de la courbe de l'indice optique de Vernes.

Troisier, étudiant chez des individus atteints de typho-bacillose, la réaction de Vernes-Résorcine, en même temps que le poids, la température et la sédimentation globulaire, a constaté de même, dans la construction de courbes semblables aux nôtres, l'antagonisme de la courbe de poids et de la courbe de la réaction de Vernes-Résorcine, ainsi que le montre la fig. ci-après.

La courbe de poids du lapin 1 (série A, groupe 1) nous montre que le poids maximum est atteint le 8 février. A ce même moment nous observons le taux maximum d'agglutination. Ensuite se produit une chute de poids : elle correspond à une baisse du taux d'agglutination. — La courbe d'indice de Vernes oscille en sens inverse des deux premières.

Il est à remarquer que, si nous examinons les courbes du lapin 2 (série A, groupe 2), nous constatons, le 30 novembre, que le minimum est atteint pour le poids et l'indice optique

de Vernes, tandis que l'agglutination au contraire est à son maximum. Ici, le maximum de l'indice optique coïncide à quelques jours près avec le maximum de poids : nous voyons là une évolution paradoxale de l'indice de Vernes et de l'agglutination par rapport aux variations de poids. Comme d'une manière

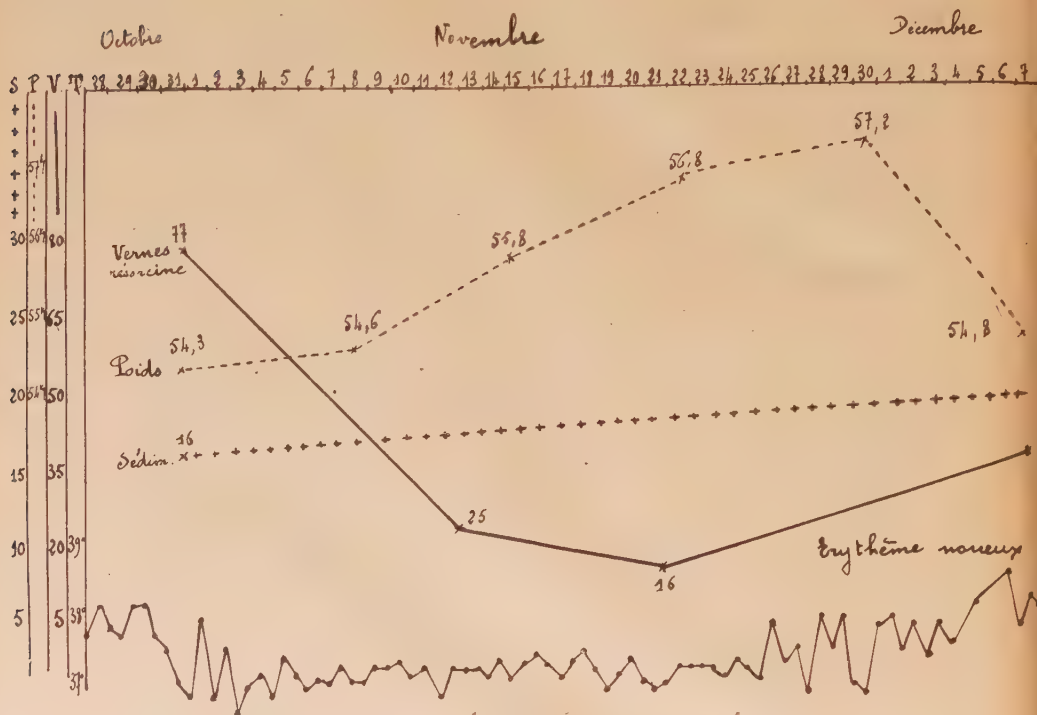


Fig. 39, p. 245, in Jean Troisier : « Etudes expérimentales récentes sur les maladies infectieuses ». (Masson, 1935.)

générale, l'indice de Vernes et le taux d'agglutination varient en sens inverse, nous ne devons pas en ce cas, pensons-nous, attacher une trop grande valeur au poids qui est souvent, chez les animaux en expérimentation, sujet à des variations individuelles dues à de nombreux facteurs externes (soins, nourriture, température, etc).

Dans la série B', nous signalons que le lapin témoin 9, dont l'autopsie a montré des lésions très minimales, a présenté un taux d'agglutination totale du 1/30^e, ce qui est exceptionnellement

élevé pour un animal témoin tuberculisé avec 100.000 bacilles bovins virulents souche Vallée. Nous devons en conclure que l'animal a présenté une résistance individuelle particulière qui s'est traduite par l'élévation du taux des anticorps (agglutinines).

Chez les lapins traités 3 et 4 de la série B', le maximum du taux d'agglutination correspond encore à la zone maxima de poids ; la chute progressive de poids à partir du 27 avril jusqu'à la mort de l'animal est absolument parallèle à la chute du taux d'agglutination. Dans ces deux cas, l'indice optique demeure toujours très bas (< 6). Chez le lapin 5, la courbe des poids est aussi à peu près superposable à celle des taux d'agglutination. Les variations de l'indice optique de Vernes, bien que faibles, se sont faites en ce cas dans un sens opposé à celles de l'agglutination.

De ces diverses observations on peut conclure que l'organisme tuberculeux est apte à fournir des anticorps. Il nous semble que si l'atteinte de l'organisme n'est pas trop grande, le vaccin peut être un adjuvant favorable à l'évolution de la maladie à condition que la dose toxique du vaccin ne soit pas dépassée.

Pour les animaux de laboratoires (cobayes et lapins) tuberculisés avec des doses élevées de bacilles de Koch virulents (30.000 B. K. humains virulents souche Ratti et 100.000 B. K. bovins virulents souche Vallée), il apparaît que le vaccin ne peut avoir raison de la maladie : injecté en grande quantité, il est trop nocif ; injecté en petite quantité, le nombre de bacilles de Koch infectant est trop élevé pour qu'il enraye l'évolution bacillaire. — Dans les conditions d'expérience où nous nous étions placée, nous n'avions du reste en vue que l'étude du vaccin utilisé au cours de l'évolution de la maladie expérimentale.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

L'ensemble de notre travail a été divisé en deux parties : nous allons examiner les résultats obtenus dans chacune d'elles.

Dans une première partie, nous avons étudié un vaccin obtenu par filtration sur bougie Chamberland L₃ d'un digestat pancréatique d'une émulsion de bacilles de Koch. Il nous a été très difficile de juger de l'action de ce vaccin sur les lapins à cause de l'atténuation de la virulence présentée par la souche ayant servi à la tuberculisation. Chez les cobayes, la courbe de poids et la durée de vie utile ont été à peu près parallèles chez les animaux témoins et chez les traités. Mais nous avons noté un *léger* retard dans l'évolution ganglionnaire de deux cobayes traités (sur 5) 15 jours et 60 jours après la tuberculisation ; l'évolution a été ensuite parallèle à celle des témoins.

Les résultats sérologiques obtenus dans cette première partie de notre travail nous ont permis d'établir que les injections de lysats pancréatiques déterminent, *même après filtration* à la bougie Chamberland L₃, l'apparition d'anticorps dans le sérum des animaux tuberculisés traités. Ce fait a été établi de façon particulièrement nette, pour les agglutinines et les précipitines.

Dans la deuxième partie de notre travail, nous avons utilisé les vaccins dénommés 1 et 2 : une émulsion de bacilles de Koch âgés de 48 heures, au stade jeune de Hollande, était traitée par l'iode et le trioxyméthylène sulfité, puis centrifugée ; le culot, évaporé à 55° (vaccin 1) ou au vide (vaccin 2), était de toute façon, broyé en présence de NaCl et repris par de l'eau.

A l'aide de ces vaccins 1 et 2 nous avons traité une série de lapins (série A) et une série de cobayes (série A). Les animaux traités ont été divisés en deux groupes : le premier groupe

a reçu des injections de vaccin tous les 5 jours, le deuxième groupe n'a été traité que tous les 10 jours, mais la quantité totale de bacilles injectés dans un même temps a été la même dans les deux groupes. La quantité de microbes injectés a été de 250 millions par mois en moyenne.

Les lapins traités tous les 5 jours ont reçu 1190 millions de bacilles en 28 injections pendant 161 jours ; les lapins traités tous les 10 jours ont reçu 970 millions de bacilles en 13 injections pendant 135 jours.

Pour les cobayes, la quantité de bacilles injectés a été de 750 millions en 17 injections espacées de 5 jours pour le premier groupe, et de 820 millions en 10 injections espacées de 10 jours pour le deuxième groupe.

Dans cette série A, nous avons noté une augmentation de poids de :

- 9,7 % pour les témoins,
- 8,6 % chez les lapins traités tous les 5 jours,
- 6,1 % chez ceux traités tous les 10 jours.

La durée moyenne de vie utile a été, pour les lapins de cette série, de 135 jours pour les témoins et les animaux traités tous les 10 jours, et de 161 jours pour les lapins traités tous les 5 jours.

A l'autopsie, les lésions observées chez les lapins de cette série diffèrent fort peu des lésions présentées chez les animaux témoins.

Chez les cobayes traités avec les vaccins 1 et 2, l'examen des poids a montré, 16 jours après la tuberculisation, une perte de 4,2 % pour les témoins et de 2,7 % pour les animaux traités tous les 5 jours, alors que les cobayes traités tous les 10 jours accusaient une *augmentation* de poids de 2,7 %.

L'examen des poids a montré une augmentation finale de :

- 12,9 % chez les témoins,
- 0,45 % chez les traités tous les 5 jours,
- 8,6 % chez les traités tous les 10 jours.

Enfin la durée moyenne de vie utile pour les animaux de cette série a été de :

- 115 jours pour les témoins,
- 113 jours pour les traités tous les 5 jours,
- 120 jours pour les traités tous les 10 jours.

Dans cette série, deux cobayes sur trois traités tous les 10 jours, présentent un retard notable dans l'évolution ganglionnaire. A l'autopsie, leurs lésions sont en outre moins accusées que chez

les témoins. — Les cobayes traités tous les 5 jours ne diffèrent guère des animaux témoins.

Il apparaît que le vaccin utilisé a une certaine action empêchante sur l'évolution de la maladie, mais qu'il est encore trop nocif aux doses employées.

Le vaccin 3 nous a fourni des résultats intéressants. Sa préparation ne diffère de celle du vaccin 2 que par des lavages à l'acétone avant le broyage (le traitement à l'acétone a été effectué afin de diminuer la nocivité du vaccin).

Deux séries de lapins (B et B') nous ont permis l'expérimentation de ce vaccin 3. Dans la série B', nous avons divisé comme précédemment, les animaux traités en deux groupes : le groupe 1 où les animaux sont traités tous les 5 jours, et le groupe 2 où ils sont traités tous les 10 jours. Les animaux du groupe 1 ont reçu un milliard de bacilles en 17 injections, et ceux du groupe 2 ont reçu 1.300 millions de bacilles en 10 injections.

L'examen du poids final des lapins de cette série B' montre une perte moyenne de :

20,4 % pour les témoins,
35,7 % pour les animaux traités tous les 5 jours,
16,6 % pour ceux traités tous les 10 jours.

La durée moyenne de vie utile a été pour les animaux de cette série de :

96 jours pour les témoins,
105 pour les animaux traités tous les 5 jours,
113 jours pour ceux traités tous les 10 jours.

Il est à noter que les lapins traités tous les 10 jours ont tous été sacrifiés au bout de 113 jours, et que leur survie aurait de beaucoup dépassé les 96 jours des témoins.

Dans cette série B', les lésions observées à l'autopsie sont très différentes chez les témoins et chez les traités. On assiste en effet à un essai de localisation et de sclérose des lésions chez les traités, alors que chez les témoins les lésions sont diffuses.

D'après les résultats obtenus avec le lapin 6 (série B), il nous semble que *le traitement ne doit pas être continué trop longtemps* : nous tirons ces déductions du fait que les lésions observées à l'autopsie de ce lapin sont en effet beaucoup plus importantes que celles relevées à l'autopsie des lapins 1 et 2 de la série B', traités parallèlement à ce lapin 6 (tous les 5 jours), mais durant un laps de temps bien moindre : le lapin 6 a reçu 1.600 millions de bacilles en 159 jours, tandis que les lapins 1 et 2 n'avaient reçu que 1 milliard de bacilles en 105 jours (voir page 62).

De même que pour les lapins, les cobayes traités avec le

vaccin 3 (série B) ont été divisés en deux groupes : le premier groupe recevait les injections tous les 5 jours, et le deuxième groupe n'était traité que tous les 10 jours. Nous avons en outre fait un essai de traitement préventif et curatif chez des cobayes qui constituent la série C.

Les cobayes de la série B traités tous les 5 jours ont reçu 1100 millions de bacilles en 17 injections ; les cobayes traités tous les 10 jours ont reçu 1200 millions de bacilles en 9 injections.

L'examen des poids des cobayes de la série B, 10 jours après la tuberculisation, nous montre une perte de :

10,5 % pour les témoins,
7,9 % pour les cobayes traités tous les 5 jours,
6,4 % pour ceux traités tous les 10 jours.

L'examen des poids a révélé une perte finale de :

22 % pour les témoins,
28,7 % chez les cobayes traités tous les 5 jours,
8,5 % chez ceux traités tous les 10 jours.

La durée moyenne de vie utile a été de :

98 jours pour les témoins (1 sacrifié sur 4),
96 jours pour les animaux traités tous les 5 jours,
102 pour ceux traités tous les 10 jours (2 sacrifiés sur 3).

Dans une troisième série de cobayes traités préventivement et curativement (série C), nous relevons une moyenne de chute de poids de 5,8 % en 14 jours chez des cobayes non tuberculisés, mais qui ont reçu durant ce temps 500 millions de bacilles en 5 injections. — Cette chute de poids traduit la *toxicité de bacilles de Koch injectés à dose massive* chez l'animal neuf.

De l'ensemble de nos observations précédentes, on peut tirer que les résultats obtenus chez les animaux *traités tous les 10 jours se montrent dans l'ensemble beaucoup plus favorables* que ceux obtenus avec les animaux traités tous les 5 jours. Hormis la série de lapins A, cette observation se vérifie pour toutes les autres séries d'animaux traités.

Il importe de signaler que tous les vaccins employés n'ont jamais déterminé localement, au point d'injection, d'action irritante : nous n'avons jamais observé en effet d'abcès ou de fistules aux points d'injection ; en outre les injections n'ont jamais été douloureuses.

De l'ensemble de la réaction d'agglutination et des résultats

fournis par la méthode de Vernes à la résorcine, effectuées sur tous les lapins de la deuxième partie de notre travail, nous pouvons conclure les faits suivants :

La courbe centésimale du poids des animaux se superpose à la courbe d'agglutination ;

La courbe de l'indice optique de Vernes varie en général en sens inverse de la courbe d'agglutination.

Nous sommes amenée aussi à penser, en cas de traitement humain par un vaccin antituberculeux, que les variations des taux d'agglutination permettraient de suivre l'intensité du processus de défense des malades observés. Cette réaction d'agglutination pourrait également servir de *guide* dans ce mode de traitement. D'après nos conclusions précédentes, il nous semble que les doses de vaccin injectées doivent être très faibles et très espacées (de 10 jours au moins). Il apparaît également que le traitement devra être réalisé par périodes de courte durée, interrompues par des temps de repos de durée à peu près égale à celle du traitement, de façon à permettre à l'organisme de réaliser une résorption du vaccin injecté.

En ma qualité de Censeur de
tour j'ai lu la Thèse ayant pour
titre :

*Contribution à l'immunité antitu-
berculeuse.*

par P. ROUBERT.

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 13 Janvier 1936.

Le Professeur,
HOLLANDE.

Vu :

Montpellier, le 13 Janvier 1936.

Le Doyen,

ASTRUC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 14 Janvier 1936.

Le Recteur,

TAILLIART.

BIBLIOGRAPHIE

1930. ALLIAND (Ch.). — La réaction de VERNES à la résorcine, sa valeur dans le diagnostic et le pronostic de la tuberculose pulmonaire. (*Thèse Marseille*, 1930.)
1898. ARLOING (S.). — Sur l'obtention de cultures et d'émulsions homogènes du bacille de la tuberculose humaine en milieu liquide, et sur une variété mobile de ce bacille. (*C. R. Acad. des Sciences*, 9 mai 1898, p. 1319.)
- Apparition dans le sérum sanguin sous l'influence de produits chimiques, d'une matière capable d'agglutiner le bacille de la tuberculose vraie. (*C. R. Acad. des Sciences*, 31 mai 1898, p. 1550.)
- Agglutination du bacille de la tuberculose vraie. (*IV^e Congrès de Médecine de Montpellier*, 1898, p. 117.)
1906. — Production expérimentale de variétés transmissibles de bacille de Koch. (*C. R. Acad. Sciences*, t. CXLII, 1906, p. 1395.)
- Sur l'indication de la voie digestive pour la vaccination anti-tuberculeuse des jeunes ruminants. (*C. R. Acad. Sciences*, 1906, p. 1487.)
1909. — Vaccination anti-tuberculeuse chez le bœuf. (*C. R. Acad. Sciences*, t. CIL, 1909, p. 962.)
1898. ARLOING (S.) et COURMONT (P.). — Sur la recherche et la valeur clinique de l'agglutination du bacille de Koch par le sérum sanguin de l'homme. (*C. R. Acad. Sciences*, 19 sept. 1898, p. 425.)
1901. — De l'action du froid ou des antiseptiques sur la conservation des cultures homogènes de bacilles tuberculeux

- destinés à l'agglutination. (*C. R. Soc. Biol.*, 14 déc. 1901, p. 1093.)
1921. ARMAND-DELILLE (P.) et HILLEMANT (P.), — Étude sur les anticorps tuberculeux au moyen de l'antigène méthylique. (*Revue de la Tuberculose*, octobre 1921, p. 389.)
1922. ARMAND-DELILLE (P.), HILLEMANT (P.) et LESTOQUOY (P.). — Variations de la teneur en anticorps du sérum chez les tuberculeux pulmonaires. (*C. R. Soc. Biol.*, 1922, p. 780.)
1924. AUCLAIR (J.). — La cause probable de l'immunité naturelle des oiseaux contre la tuberculose humaine et son application à la digestion du bacille de Koch dans l'organisme du cobaye. (*C. R. Acad. des Sciences*, 1924, p. 85.)
1927. — Vaccination de cobayes contre la tuberculose humaine. (*Presse Médicale*, 19 mars 1927, p. 353.)
1930. — Vaccination préventive et curative du cobaye et du lapin contre la tuberculose humaine. (Masson, 1930.)
1929. BERNARD (L.), BONNET (H.) et LAMY (R.). — Réaction de Vernes et tuberculose. (*Revue de la Tuberculose*, oct. 1929, p. 623.)
1909. BEZANÇON (F.) et DE SERBONNES (H.). — Recherches sur les anticorps tuberculeux. (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXVII, 20 nov. 1909, p. 548.)
1923. BOCQUET (A.) et NÈGRE (L.). — Sur les propriétés biologiques des lipoides du bacille de Koch. (*C. R. Soc. Biol.*, 1923, p. 138.)
1923. BORREL (A.), BOEZ (L.), DE COULON (A.). — Étude comparée de la virulence et de la toxicité des corps microbiens et de la tuberculine de divers échantillons de bacilles tuberculeux. Exaltation de la virulence de souches atténuées. Essais de vaccination. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1923, t. 37, p. 1012.)
1927. BRETON (A.). — Influence de diverses médications sur les résultats de Vernes pour la tuberculose. (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. XCVII, p. 1489.)
- Influence de la digestion sur les résultats de la réaction de VERNES pour la tuberculose. (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. XCVII, p. 1492.)

1928. — Influence du vieillissement sur les sérums sanguins soumis à la réaction de VERNES à la résorcine. (*C. R. Soc. Biol.*, 1928, t. XCVIII, p. 1429.)
- Comparaison entre la réaction de fixation et le VERNES-résorcine dans le diagnostic et le pronostic des tuberculoses. (Masson, 1928.)
1911. BRUYANT (L.). — Effets des inoculations de doses faibles et répétées de bacilles de Koch chez le cobaye. (*C. R. Soc. Biol.*, 1911, p. 143.)
1906. CALMETTE et GUÉRIN. — Origine intestinale de la tuberculose pulmonaire et mécanisme de l'infection tuberculeuse. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1906, t. XX, p. 609.)
1914. — Contribution à l'étude de l'immunité anti-tuberculeuse chez les Bovidés. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1914, t. 28 p. 329.)
1907. CALMETTE, GUÉRIN ET BRETON. — Contribution à l'étude de la tuberculose expérimentale du cobaye (infection et essais de vaccination par la voie digestive. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1907, t. 21, p. 401.)
1913. CALMETTE (A.) et MASSOL (L.). — Recherches sur le bacille tuberculeux de Ferran. (*C. R. Soc. Biol.*, 1913, p. 21.)
1916. — Les anticorps tuberculeux et leur rôle dans la défense de l'organisme contre l'infection tuberculeuse. (*Bull. de l'Int. Pasteur*, 1916, Revue p. 33.)
1930. CANTAGRIL (H.). — La réaction de VERNES à la résorcine. Sa valeur dans le diagnostic précoce de la tuberculose pulmonaire. (*Thèse Toulouse*, 1930.)
1929. CARLO VISAIN. — Séro-floculation à la résorcine dans la tuberculose. (*Presse Médicale*, 23 oct. 1929, n° 85, p. 166.)
1932. CAUSSIMON (J.). — Contribution à l'étude de la réaction de VERNES dans la tuberculose pulmonaire. (*Revue de Médecine*, mars 1932, p. 168.)
1921. COURMONT (P.). — Comparaison des séro-réactions d'agglutination et de déviation du complément dans la tuberculose pulmonaire. (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXV, 4 juillet 1921, p. 457.)

1933. — Séro-agglutination du bacille de Koch. Valeur sémiologique, diagnostique et pronostique. (*Journal médical français*, n° 5, mai 1933, p. 148.)
1928. COURMONT (P.), GATI et SCHOEN (Mlle). — Signification de la réaction à la résorcine dans la tuberculose pulmonaire. (*Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 17 avril 1928.)
1922. DELILLE (A.), HILLEMANT (P.) et LESTOQUOY (Ch.). — Variations de la teneur en anticorps du sérum chez les tuberculeux pulmonaires. (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXII, 8 avril 1922, p. 780.)
- Recherches sur la valeur diagnostique et pronostique des anticorps tuberculeux. (*Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 2 juin 1922, p. 883.)
- Contribution à l'étude des anticorps tuberculeux. (*Annales de Médecine*, 1922, p. 313-328.)
1903. DEMBINSKI. — Essai de traitement de la tuberculose expérimentale au moyen d'émulsion de ganglions tuberculeux. (*C. R. Soc. Biol.*, 1903, p. 1109.)
- Note sur l'accoutumance des lapins aux doses mortelles de bacilles de Koch. (*C. R. Soc. Biol.*, 1903, p. 1409.)
1928. GERNEZ (Ch.), et BRETON (A.). — La séroflocculation à la résorcine et le diagnostic de la tuberculose. (*Paris Médical*, 24 mars 1928, p. 277.)
1927. GOIFFON (R.) et PRÉTET (H.). — Tuberculose et séroflocculation par la résorcine. (*Paris Médical*, 1927, p. 349.)
1930. GRYSEZ (V.). — Emploi de la réaction de VERNES à la résorcine dans le diagnostic de la tuberculose expérimentale du cobaye. (*C. R. Soc. Biol.*, 11 février 1930, p. 727.)
1929. GRYSEZ (V.) et BRETON (A.). — Emploi de la réaction de VERNES à la résorcine dans le diagnostic de la tuberculose du cobaye. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, août 1929, p. 1011.)
- Réaction de VERNES à la résorcine et tuberculose du cobaye. (*Soc. Biol. de Lille*, 13 mai 1929, p. 694.)
1906. GRYSEZ (V.) et JOB. — Le diagnostic précoce de la tuberculose dans l'armée et le séro-diagnostic d'ARLOING et COURMONT. (*Revue de Médecine*, 10 sept. 1906.)
1902. HAWTHORN (Ed.). — De la séro-réaction tuberculeuse et sa

- valeur pour le diagnostic précoce de la tuberculose. (*C. R. Soc. Biol.*, 27 mai 1902, p. 632.)
- De la séro-réaction tuberculeuse par l'agglutination des cultures liquides homogènes du bacille de Koch. (*Marseille Médical*, 1902.)
1907. HEYSMANS (J.-F.). — La vaccination anti-tuberculeuse chez les Bovidés. (*Archives internationales de Pharmacodynamie*, 1907, vol. 17, p. 133.)
1909. — Tuberculisatlon et vaccination antituberculeuse du bétail des laitiers de Gand. (*Archives internationales de Pharmacodynamie*, 1909, t. 19, p. 387.)
1927. HINAULT et PRETET. — La séro-floculation à la résorcine dans la tuberculose pulmonaire. (*Revue de la Tuberculose*, juin 1927, p. 597.)
1928. HOLLANDE (Ch.-A.) et CRÉMIEUX (Mlle G.). — Méthode de numération directe des bacilles de Koch. (*C. R. Soc. Biol.*, 9 juin 1928, t. XCIX, p. 122.)
1933. HOLLANDE (Ch.-A.) et PENN (Mlle J.). — Méthode de recherche des agglutinines et des sensibilisatrices en présence d'un bacille de Koch émulsionnable. (*C. R. Soc. Biol.*, t. CXIII, p. 889, 24 juin 1933.)
1926. JACQUOT. — Séro-réaction de la tuberculose pulmonaire. (*In Trav. et Publ. de l'Inst. Prophyl.*, fasc. IV, 1926.)
1926. JACQUOT et UFFOLTZ (P.). — Statistique des résultats observés dans deux dispensaires de l'Office public d'hygiène sociale. (*In fasc. IV des Trav. et Publ. de l'Inst. Prophyl.*, Maloïne, 1926.)
1928. LANGERON (L.) et D' HOUR (H.). — Séro-floculation à la résorcine et réaction de fixation dans la tuberculose (étude clinique). (*Revue de la Tuberculose*, 1928, p. 695.)
1930. LÉGER (M.). — La séro-floculation à la résorcine et la tuberculométrie. (*Marseille Médical*, avril 1930.)
1926. LEULLIER (E.). — Confrontation des résultats sérologiques et radiologiques dans l'exploration de la tuberculose. (*In fasc. IV des Trav. et Publ. de l'Inst. Prophyl.*, Maloïne, 1926, p. 27.)

1933. LÉVI-VALENSI (A.) et LONFRAIN (R.). — La réaction de VERNES dans la tuberculose expérimentale du cobaye. (*C. R. Soc. Biol.*, t. CXII, n° 13, 1933.)
1934. — La réaction de VERNES présente-t-elle un intérêt pratique dans le diagnostic, le pronostic ou la conduite du traitement de la tuberculose pulmonaire. (*Revue de la Tuberculose*, n° 9 nov. 1934.)
1930. MARTIN (A.). — La séro-floculation de VERNES à la résorcine et le diagnostic précoce de la tuberculose pulmonaire, son utilisation dans les dispensaires. (*Revue de la Tuberculose*, juin 1930, p. 714.)
1898. MONGOUR et BUARD. — Note sur le séro-diagnostic de la tuberculose. (*C. R. Soc. Biol.*, séance du 10 déc. 1898.)
1899. — Sur l'agglutination du bacille tuberculeux. (*C. R. Soc. Biol.*, séance du 1^{er} juillet 1899.)
1921. NÈGRE (L.) et BOQUET (A.). — Sur le pouvoir antigénique des extraits méthyliques de bacilles tuberculeux. (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXIX, 15 janvier 1921, p. 76.)
- Recherches sur la valeur antigène des émulsions bacillaires et des extraits éthyliques et méthyliques de bacilles tuberculeux. (*Ann. Inst. Pasteur*, t. XXXV, mai 1921, p. 300.)
1932. — Le traitement de la tuberculose par l'antigène méthylique. (Masson, 1932.)
1898. NICOLLE (Ch.). — Rapport sur la substance agglutinante des bactéries et le mécanisme de l'agglutination. (*C. R. Soc. Biol.*, 12 nov. 1898.)
1927. PAILLARD (Louis). — La séro-réaction à la résorcine de VERNES dans le diagnostic de la tuberculose. (*Thèse de Paris*, 1927.)
1928. PIERRET (R.) et BRETON (A.). — Contribution à l'étude de la réaction de VERNES-résorcine dans les cas de tuberculose pulmonaire régulièrement suivis. Ses rapports avec l'évolution chimique. Comparaison avec la réaction de fixation. (*Revue de la Tuberculose*, 1928.)
1926. PRUNELL (A.). — La fixation du complément et la réaction de la résorcine dans la tuberculose. (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCV, 1926, p. 1319.)

1901. RAPIN. — Action de l'urée sur les cultures de bacilles tuberculeux en bouillon et sur le cobaye tuberculeux. (*C. R. Soc. Biol.*, 1901, p. 691.)
1909. — Vaccin contre les Bovidés. (*C. R. Soc. Biol.*, 1909, p. 410.)
1917. — Vaccination antituberculeuse. (*C. R. Acad. des Sciences*, 1917, t. 164, p. 420.)
1909. RAPIN LAVERAN. — Vaccination antituberculeuse des bovidés. (*C. R. Acad. Sciences*, t. CIXL, 1909, p. 408.)
1905. SABAREANU et SALOMON. — Contribution à l'étude de la séro-réaction de la bacillo-tuberculose (méthode ARLOING et COURMONT). (*Revue de Médecine*, 10 juillet 1905, p. 32.)
1931. SIRJEAN (G.). — Contribution à l'étude de la réaction de VERNES à la résorcine. Ses rapports avec la puerpéralité. (*Thèse Alger*, 1931.)
1932. SORIA (M. DE). — La réaction de VERNES à la résorcine chez les tuberculeuses gravides. (*Thèse Paris*, 1932.)
1929. TILMANT (M.). — Le séro-diagnostic de la tuberculose par la méthode de VERNES à la résorcine. (*Soc. de Méd. de Paris*, 9 mars 1929, p. 133.)
1935. TROISIER (Jean). — Etudes expérimentales récentes sur les maladies infectieuses. (Masson et Cie, 1935.)
1927. UFFOLTZ (P.). — La séro-floculation traduit fidèlement l'évolution de l'infection tuberculeuse et montre tout l'intérêt pratique qu'elle peut avoir pour dépister les formes larvées, comme pour surveiller l'évolution des tuberculoses confirmées. (*La Vie Médicale*, 31 août 1927, p. 1185.)
1909. VALLÉE (H.). — Recherches sur l'immunité antituberculeuse. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1909, t. 23, p. 585.)
1910. VALLÉE et GRIMARD. — Propriétés physiques des extraits du bacille de Koch condensés et sensibilisés. (*C. R. Acad. Sciences*, 1910, t. 150, p. 1140.)
- 1917. VERNES (A.). — Sur la précipitation de l'hydrate de fer colloïdal par le sérum humain normal ou syphilitique. (*C. R. Acad. des Sciences*, t. CLXV, p. 769, 26 nov. 1917.)
1918. — Sur la précipitation d'un colloïde organique par le sérum

- humain, normal ou syphilitique. (*C. R. Acad. des Sciences*, t. CLXVI, p. 575.)
- Action du sulfocyanate ferrique sur le sérum humain normal. (*C. R. Acad. des Sciences*, t. CLXVII, p. 972.)
1921. — Mesure pondérale de la floculation par la photométrie (*Presse Médicale*, 3 déc. 1921, n° 9.)
1926. — Étude sur la sérologie de la tuberculose. (Maloine, 1926.)
1935. — Réponse à l'article de MM. LÉVI-VALENSI et LONFRAIN sur la réaction de VERNES à la résorcine. (*Revue de la Tuberculose*, n° 1, 1935.)
1925. VERNES (A.), BRICQ (R.) et GAGER (A.). — Syphilis et tuberculose. (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCIII, 1925, p. 1425.)
1926. — Précipitation du sérum humain normal ou pathologique par divers réactifs. (*In fasc. IV, Tr. et Publ. de l'Inst. Prophyl.*, Maloine, 1926.)
1926. VERNES et CHAUCHARD (H.). — Une remarquable exception dans les résultats fournit un moyen de diagnostic sérologique précoce de la syphilis. (*In fasc. IV des Tr. et Publ. de l'Inst. Prophyl.*, 1926.)
- Conclusions d'ensemble sur les résultats de la réaction à la résorcine. Étude sur la sérologie de la tuberculose. (*Traité et Publ. de l'Inst. Prophyl.*, fasc. IV, 1926.)
1905. VIRES (J.). — L'hérédité de la tuberculose. (Paris, Masson, 1905.)
-

TABLE DES MATIÈRES

Introduction et Historique	9
1) La réaction d'agglutination	10
2) La réaction de Vernes à la Résorcine	11

MÉTHODES GÉNÉRALES

A) Préparation des émulsions microbiennes vaccinales	15
I. Origine de la culture	15
II. Préparation du milieu de Sabouraud	15
III. Préparation de l'émulsion microbienne vaccinale ...	16
B) Inoculation du bacille de Koch	17
C) Recherche des anticorps	18
I. Recherche des Agglutinines	18
II. Recherche des Sensibilisatrices	20
III. Recherche des Précipitines	20
IV. Réaction de Vernes	21

PREMIÈRE PARTIE

Introduction	25
---------------------------	-----------

CHAPITRE PREMIER

Préparation des vaccins	27
1. Essai préliminaire de digestion du Coli-Bacille par la Pancréatine	27
2. Essai de digestion du Bacille de Koch par la Pancréatine	28

CHAPITRE II

I. Action pharmacothérapique des filtrats-vaccins sur les lapins.	31
1. Lapins témoins	31
2. Lapins traités	32

II. Recherche des Anticorps	34
A) Recherche des taux d'agglutination	34
B) Recherche des Sensibilisatrices	34
C) Recherche des Précipitines	36
D) Conclusions sérologiques	36
III. Conclusions	36

CHAPITRE III

Action pharmacothérapique des vaccins sur les cobayes	38
1. Cobayes témoins	38
2. Cobayes traités	41

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

I. Préparation des vaccins.

Vaccin 1	49
— 2	51
— 3	52

II. Expérimentation des vaccins sur les lapins

54

Série A. Lapins inoculés le 30 octobre 1934 avec 100.000 bacilles bovins virulents	55
1) Lapins témoins	55
2) Lapins traités tous les 5 jours avec les vaccins 1 et 2	57
3) Lapins traités tous les 10 jours avec les vaccins 1 et 2	59

Série B. Lapins inoculés le 19 janvier 1935 avec 100.000 bacilles bovins virulents	61
1) Lapins témoins	61
2) Lapins traités avec le vaccin 3	61

Série B'. Lapins inoculés le 12 mars 1935 avec 100.000 bacilles bovins virulents	62
1) Lapins témoins	62
2) Lapins traités tous les 5 jours avec le vaccin 3.	64
3) Lapins traités tous les 10 jours avec le vaccin 3.	65

III. Expérimentation des vaccins sur les cobayes

68

<i>Série A. Cobayes inoculés le 31 octobre 1934 avec</i>	
30.000 bacilles humains virulents	68
1) Cobayes témoins	69
2) Cobayes traités tous les 5 jours avec les vaccins	
1 et 2	73
3) Cobayes traités tous les 10 jours avec les vaccins	
1 et 2	76
<i>Série B. Cobayes inoculés le 16 mars 1935 avec 20.000</i>	
bacilles humains virulents	82
1) Cobayes témoins.....	82
2) Cobayes traités tous les 5 jours avec le vaccin 3.	85
3) Cobayes traités tous les 10 jours avec le vaccin 3.	87
<i>Série C. Essai de traitement préventif et curatif</i>	92

CHAPITRE II

Résultats sérologiques	96
A) <i>Recherche des Agglutinines :</i>	
1 ^o Lapins série A.	96
2 ^o Lapins série B.	101
3 ^o Lapins série C.	101
B) <i>Réaction de Vernes :</i>	
1 ^o Lapins série A.	106
2 ^o Lapins série B'	106
C) <i>Courbes comparatives des Réactions de Vernes et</i>	
<i>d'Agglutination</i>	107
<i>Interprétation des Courbes</i>	115
Conclusions générales	119
Bibliographie	125
